

Хроническая сердечная недостаточность и ремоделирование сердца при диастолической дисфункции левого желудочка

О.М. Жерко

Белорусская медицинская академия последипломного образования Минск, Беларусь

Функциональная классификация хронической сердечной недостаточности (ХСН) Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) описывает тяжесть симптомов и непереносимость физической нагрузки. Однако тяжесть симптомов ХСН плохо коррелирует с многими показателями функции левого желудочка (ЛЖ), определяемыми инструментально [2]. Одним из ведущих механизмов формирования ХСН является диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ). Прежде чем клинические симптомы ХСН станут очевидными, пациенты могут иметь асимптоматические функциональные и структурные аномалии сердца, в частности, диастолическую и/или систолическую дисфункцию ЛЖ и правого желудочка (ПЖ), которые диагностируются инструментально, нередко до клинической диагностики ХСН [2]. Хотя существует четкая взаимосвязь между тяжестью симптомов и выживаемостью, тем не менее, пациенты с симптомами ХСН слабой и умеренной выраженности могут иметь повышенный риск госпитализации и смертности [2, 7, 9, 10]. Начало лечения на стадиях инструментальных доклинических маркеров формирования и прогрессии ХСН может снизить в дальнейшем класс заболевания и смертность у пациентов с бессимптомной диастолической и систолической дисфункцией ЛЖ [2, 11].

Цель исследования – определить роль ДДЛЖ в развитии ХСН и формировании ремоделирования сердца.

Материал и методы исследования

В 2017-2018 гг. на базе 1-ой городской клинической больницы г. Минска выполнено клинико-инструментальное исследование 333 пациентов, из них 170 (51,1 %) женщин и 163 (48,9 %) мужчины, в возрасте 39–86 лет. Основанием

для включения в исследование были синусовый ритм у пациентов, эссенциальная (первичная) артериальная гипертензия (АГ), хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС), перенесенный в прошлом инфаркт миокарда ЛЖ, после которого прошло не менее полугода для стабилизации структурно-функциональных показателей ЛЖ, ХСН, жалобы на одышку. В исследование не включались пациенты с первичной митральной регургитацией, митральным стенозом, пластикой или протезированием митрального клапана, врожденными пороками сердца, острыми и хроническими заболеваниями почек и легких. Определялся уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови пациентов. Инструментальные методы исследования включали ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, тредмил-тест, холтеровский мониторинг ЭКГ.

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась на ультразвуковом аппарате Siemens Acuson S1000 (Германия). Конечно-диастолический, конечно-систолический объемы (КДО, КСО) ЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ, объем левого предсердия рассчитывались по биплановой методике Simpson. Систолическая функция ЛЖ оценивалась по показателям ФВЛЖ, систолической скорости движения митрального фиброзного кольца в режиме импульсноволновой тканевой доплерографии, систолической экскурсии латеральной части митрального фиброзного кольца, доплеровскому эхокардиографическому индексу, рассчитанному в режиме импульсноволновой тканевой доплерографии [13]. Систолическая функция ПЖ оценивалась путем расчета фракции выброса и изменения площади ПЖ, систолической экскурсии латеральной части трикуспидального фиброзного кольца и систолической скорости движения трикуспидального фиброзного кольца в режиме импульсноволновой тканевой доплерографии [6]. Масса миокарда ЛЖ определялась по алгоритму

площадь-длина в 2D-режиме. Объем правого предсердия рассчитывался по методике площадь-длина Simpson. Индексы объемов, массы миокарда рассчитывались ультразвуковым сканером автоматически. Типы ДДЛЖ, ДДПЖ, повышение давления наполнения ЛЖ, легочная гипертензия были диагностированы на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов [3, 5, 6].

Давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) рассчитывалось по формуле:

$$\text{ДЗЛК} = 1,24 \times E/e' + 1,9,$$

где E – пиковая скорость трансмитрального диастолического потока; e' – пиковая скорость раннего диастолического смещения митрального фиброзного кольца в режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии со стороны боковой стенки ЛЖ [12].

Группы сравнения формировались в зависимости от типа ДДЛЖ: без диастолической дисфункции (ДДЛЖ 0), с незначительной ДДЛЖ I типа – замедленной релаксации (ДДЛЖ 1), с умеренной ДДЛЖ II типа – псевдонормального типа (ДДЛЖ 2), с тяжелой ДДЛЖ III типа – рестриктивного типа (ДДЛЖ 3).

Для статистического анализа выполненных исследований была создана база данных в среде Excel-2013, ее дальнейшую статистическую обработку осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica (v 6.0), результаты оценивались с использованием непараметрических методов. Количественные значения изучаемых признаков представлялись в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (LQ; UQ)). Для сравнения групп с различными типами ДДЛЖ по количественным признакам был использован ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису. Сравнение групп с различными типами ДДЛЖ по качественным признакам выполнялось путем построения таблиц сопряженности по методу Пирсона. Для оценки зависимости между различными типами ДДЛЖ и рассматриваемыми признаками рассчитывался коэффициент корреляции по Спирмену (r). Для анализа зависимостей исследованных показателей использовался метод множественного регрессионного анализа. Регрессионный анализ выполнялся путем прямого пошагового отбора переменных по результатам одномерного анализа с отбором наиболее сильных ассоциаций и построением регрессионного уравнения. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Эссенциальная АГ была диагностирована у 98,9 % обследованных пациентов, ИБС – у 62,6 %, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда – у 25,5 %, ХСН – у 51,1 %, ДДЛЖ – у 63,6 %, в частности, в 31,8 % наблюдений имела место ДДЛЖ I типа, в 26,7 % – ДДЛЖ II типа, в 5,1 % – ДДЛЖ III типа (таблица).

Результаты и их обсуждение

Эссенциальная АГ была диагностирована у 98,9 % обследованных пациентов, ИБС – у 62,6 %, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда – у 25,5 %, ХСН – у 51,1 %, ДДЛЖ – у 63,6 %, в частности, в 31,8 % наблюдений имела место ДДЛЖ I типа, в 26,7 % – ДДЛЖ II типа, в 5,1 % – ДДЛЖ III типа (таблица).

Характеристика пациентов с различными типами ДДЛЖ.

Признак	ДДЛЖ 0 (n=121)	ДДЛЖ 1 (n=106)	ДДЛЖ 2 (n=89)	ДДЛЖ 3 (n=17)	Статистическая значимость (p)	Коэффициент корреляции по Спирмену (r), статистическая значимость (p)
Возраст, лет	61 (51; 71)	64 (58; 73)	70 (46; 86)	66 (65; 78)	$p < 0,001^*$	$r = 0,31$ $p < 0,001$
Длительность АГ, лет	10 (5; 20)	14 (8; 20)	16 (10; 21)	15 (10; 20)	$p = 0,025^*$	$r = 0,19$ $p < 0,001$
ИБС, % (n)	56,1 (68/121)	49,1 (52/106)	78,7 (70/89)	100 (17/17)	$p < 0,001^{**}$	$r = 0,37$ $p < 0,001$
Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, % (n)	14,9 (18/121)	9,4 (10/106)	44,9 (40/89)	58,8 (10/17)	$p < 0,001^{**}$	$r = 0,32$ $p < 0,001$
Сахарный диабет 2-го типа, % (n)	13,2 (16/121)	25,5 (27/106)	38,2 (34/89)	23,5 (4/17)	$p = 0,0037$ **	$r = 0,18$ $p < 0,001$

Признак	ДД ЛЖ 0 (n=121)	ДД ЛЖ 1 (n=106)	ДД ЛЖ 2 (n=89)	ДД ЛЖ 3 (n=17)	Статистическая значимость (p)	Коэффициент корреляции по Спирмену (r), статистическая значимость (p)
ХСН, % (n)	26,4 (32/121)	30,2 (32/106)	100 (89/89)	100 (17/17)	p<0,001**	r=0,60 p=0,001
Функциональный класс ХСН по NYHA	0 (0; 1)	0 (0; 1)	2 (2; 3)	3 (2; 4)	p<0,001**	r=0,66 p=0,001
NT-proBNP, пг/мл	111,0 (62,9; 276,0)	108,0 (42,7; 246,0)	464,0 (272,1; 1068,0)	5133,0 (1306,0; 7126,0)	p<0,001*	r=0,66 p<0,001
Систолическая дисфункция ЛЖ, % (n)	2,5 (3/122)	2,9 (3/105)	68,5 (61/89)	100 (17/17)	p<0,001**	r=0,59 p=0,001
Повышение давления наполнения ЛЖ, % (n)	0 (0/122)	0 (0/105)	44,9 (40/89)	100 (17/17)	p<0,001**	r=0,58 p=0,001
ДЗЛК, мм рт. ст.	9,00 (5,54; 1,04)	7,73 (6,58; 9,19)	13,84 (11,47; 15,75)	14,92 (12,44; 16,16)	p<0,001*	r=0,44 p<0,001
Легочная гипертензия, % (n)	0 (0/122)	2,9 (3/105)	21,3 (19/89)	82,3 (14/17)	p<0,001**	r=0,48 p<0,001
КДО ЛЖ, мл	98,9 (83,4; 122,5)	106,95 (88,5; 126,4)	122,2 (99,1; 149,3)	187,4 (157,4; 208,6)	p<0,001*	r=0,34 p<0,001
КСО ЛЖ, мл	38,0 (29,2; 49,9)	36,95 (29,9; 48,8)	56,7 (44,1; 81,8)	107,0 (87,4; 142,9)	p<0,001*	r=0,43 p<0,001
ФВ ЛЖ, %	61,14 (55,9; 66,15)	63,64 (57,18; 68,96)	50,66 (43,37; 56,35)	38,4 (32,02; 47,81)	p<0,001*	r=-0,48 p<0,001
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	109,5 (97,5; 123,9)	124,75 (103,4; 147,9)	131,5 (111,6; 159,1)	166,8 (129,2; 185,5)	p<0,001*	r=0,36 p<0,001
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	33,2 (26,5; 38,0)	32,3 (25,8; 37,4)	45,5 (37,8; 51,5)	55,2 (53,6; 64,1)	p<0,001*	r=0,50 p<0,001
ДД ПЖ, % (n)	22,1 (27/122)	55,2 (58/105)	69,7 (62/89)	88,2 (15/17)	p<0,001**	r=0,51 p<0,001
Систолическая дисфункция ПЖ, % (n)	0 (0/122)	2,9 (3/105)	34,8 (31/89)	82,3 (14/17)	p<0,001**	r=0,46 p<0,001
Индекс объема правого предсердия, мл/м ²	33,0 (26,0; 38,2)	32,4 (25,8; 37,4)	45,5 (37,6; 51,5)	55,5 (53,6; 64,1)	p<0,001*	r=0,38 p<0,001

Примечание: * – сравнение групп по методу Краскела-Уоллиса, ** – сравнение групп по методу Пирсона, ДДПЖ – диастолическая дисфункция правого желудочка

Группы сравнения достоверно отличались по возрасту, длительности заболевания АГ ($p=0,025$), частоте заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа ($p=0,0037$), ИБС, перенесенного в прошлом инфаркта миокарда ЛЖ, ХСН и ее функциональному классу по NYHA ($p<0,001$). Между заболеванием ИБС, перенесенным в прошлом инфарктом миокарда и ДДЛЖ была выявлена умеренная статистически значимая зависимость, то есть ДДЛЖ может являться результатом ишемической патологии миокарда, что согласуется с данными литературы [13].

У 100 % пациентов с ДДЛЖ II и III типов была диагностирована ХСН II-IV функциональных классов по NYHA с высокими уровнями NT-proBNP ($p<0,001$). Пациенты с ДДЛЖ III типа имели ХСН III и IV функциональных классов по NYHA.

Множественный регрессионный анализ анализируемых данных показал, что наибольшее значимыми факторами риска развития ХСН являются ИБС и ДДЛЖ. Уравнение регрессии выглядит следующим образом:

$$Y_1 = -0,01 + 0,42 \times \text{ИБС} + 0,41 \times \text{ДДЛЖ} + 0,15 \times \text{ПИМ} - 0,07 \times \text{СД} - 0,06 \times \text{АГ},$$

где Y_1 – ХСН, ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИМ – перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет 2-го типа, АГ – длительность заболеваемости эссенциальной артериальной гипертензии. Построенная регрессионная модель была статистически значима: коэффициент множественной детерминации (r^2) 0,56, F 77,96, $p<0,001$, SE 0,33.

По данным ЭхоКГ при возрастании тяжести ДДЛЖ было выявлено формирование глобального ремоделирования левых камер сердца: прогрессирующее, по мере утяжеления ДДЛЖ, увеличение массы миокарда ЛЖ; развитие дилатации ЛЖ при ДДЛЖ III типа ($p<0,001$); увеличение объема левого предсердия с формированием умеренной и выраженной дилатации полости левого предсердия при ДДЛЖ II и III типов, что является гемодинамическим последствием повышения давления в левом предсердии [3]; снижение фракции выброса ЛЖ ($p<0,001$). У 68,5 % пациентов с ДДЛЖ II типа и у 100% пациентов с ДДЛЖ III типа имела место систолическая дисфункция ЛЖ с сильной статистически значимой зависимостью между диастолической и систолической дисфункциями ЛЖ ($r=0,59$, $p=0,001$).

При анализе факторов риска развития ХСН высоких функциональных классов обследован-

ные пациенты были разделены на группы сравнения согласно исторически сложившейся классификации ХСН Европейского общества кардиологов, основанной на наличии симптомов ХСН, ФВЛЖ, определяемой при помощи трансторакальной ЭхоКГ, и повышении уровня NT-proBNP >125 пг/мл: ХСН с сохраненной ФВЛЖ (обычно рассматривается как ФВЛЖ ≥ 50 %), ХСН с умеренно сниженной ФВЛЖ (ФВЛЖ 40-49 %) и ХСН со сниженной ФВЛЖ (при ФВ ЛЖ <40 %) [2]. Множественный регрессионный анализ выявил, что ведущим фактором риска формирования ХСН со снижением ФВЛЖ (40-49 % и <40 %) является ДДЛЖ:

$$Y_2 = -0,20 + 0,56 \times \text{ДДЛЖ} + 0,24 \times \text{ИБС} + 0,18 \times \text{ПИМ},$$

где Y_2 – ХСН с ФВЛЖ 40-49 % и <40 %, ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИМ – перенесенный в прошлом инфаркт миокарда ЛЖ. Построенная регрессионная модель была статистически значима: коэффициент множественной детерминации (r^2) 0,60, F 166,93, $p<0,001$, SE 0,59.

Гемодинамическим последствием ДДЛЖ II и III типов является повышение давления наполнения ЛЖ (с сильной статистически значимой зависимостью от ДДЛЖ, $r=0,58$, $p=0,001$), давления заклинивания легочных капилляров ($r=0,44$, $p<0,001$) и развитие посткапиллярной легочной гипертензии ($r=0,48$, $p<0,001$). Пациенты с повышенным давлением наполнения ЛЖ имели ХСН II-IV функциональных классов и высокие значения NT-proBNP – 2332 (695; 5833) пг/мл.

Пока давление наполнения ЛЖ остается нормальным, диастолическая дисфункция протекает бессимптомно. Повышение диастолического давления в ЛЖ (давления наполнения) является универсальным механизмом возникновения сердечной одышки, не зависящей от типа сердечно-сосудистого заболевания, фракции выброса левого желудочка и остроты патологического процесса [1]. По давлению наполнения ЛЖ можно судить об уровне преднагрузки на ЛЖ. Высокое давление наполнения является важнейшим прогностическим маркером, указывающим на крайне неблагоприятный прогноз у пациента с систолической или диастолической дисфункцией ЛЖ [4, 8].

В течение многих лет при диагностике левосторонней сердечной недостаточности оценка систолической и диастолической функции ЛЖ в значительной степени игнорировалась. Однако

дисфункция ПЖ не только широко распространена при левосторонней сердечной недостаточности, но ее присутствие также влияет на прогноз и смертность пациента [14].

У 48,6 % пациентов с ДДЛЖ имела место диастолическая дисфункция ПЖ. Характерно увеличение частоты и тяжести диастолической дисфункции ПЖ параллельно с возрастанием тяжести ДДЛЖ со статистически значимой зависимостью от ДДЛЖ ($r=0,51$, $p<0,001$). В 14,4 % наблюдений была диагностирована систолическая дисфункция ПЖ, достоверно чаще при ДДЛЖ II и III типов ($p<0,001$).

При возрастании тяжести ДДЛЖ также имело место ремоделирование правых отделов сердца, в частности, умеренная – тяжелая дилатация полости правого предсердия ($p<0,001$), что является гемодинамическим последствием повышения давления в правых отделах сердца. У пациентов с повышением давления наполнения ЛЖ в 81 % случаев формировалась диастолическая дисфункция ПЖ ($r=0,51$, $p<0,001$). У 60,3 % пациентов с повышением давления наполнения ЛЖ имела место систолическая дисфункция ПЖ. Выявлены умеренная статистически значимая зависимость формирования систолической дисфункции ПЖ от повышения давления наполнения ЛЖ ($r=0,51$, $p<0,001$), от ДДЛЖ ($r=0,46$, $p<0,001$), сильная зависимость от посткапиллярной легочной гипертензии ($r=0,69$, $p<0,001$); умеренная статистически значимая зависимость ДДЛЖ от посткапиллярной легочной гипертензии ($r=0,47$, $p<0,001$). Таким образом, диастолическая и систолическая дисфункция ПЖ при умеренном и тяжелом типах ДДЛЖ обусловлена общностью патофизиологических механизмов поражения миокарда, повышением давления наполнения левого желудочка, посткапиллярной легочной гипертензией.

Выводы

ДДЛЖ является предиктором формирования ХСН. ДДЛЖ II и III типа является ведущим фактором риска, определяющим развитие ХСН со снижением фракции выброса ЛЖ.

Гемодинамическим последствием ДДЛЖ II и III типов является повышение давления наполнения ЛЖ, давления заклинивания легочных капилляров и развитие посткапиллярной легочной гипертензии, диастолической и систолической дисфункции ПЖ.

При ДДЛЖ II и III типов имеет место глобальное ремоделирование левых камер сердца в виде увеличения массы миокарда, дилатации полостей ЛЖ и левого предсердия, систолической дисфункции ЛЖ.

Конфликт интересов: отсутствует.

Литература

1. Овчинников А. Г. Ультразвуковое исследование в оценке диастолического давления в левом желудочке / А. Г. Овчинников, Ф. Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 221-236.
2. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.] // European Heart Journal, 2016. – Vol. 37. – P. 2129-2200.
3. ASE/EACVI Guidelines and standards. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2016. – Vol. 29. – P. 277-314.
4. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic / M. M. Reidfeld, R. J. Rodeheffer, S. J. Jacobsen [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 289, № 2. – P. 194-202.
5. Galie N. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) / N. Galie, M. Humbert, J. L. Vachiery // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37. – P. 67-119.
6. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography, endorsed by European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography / L. G. Rudski, W. W. Lai, J. Afilalo [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2010. – Vol. 23, №7. – P. 685-713.

7. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective / S. M. Dunlay, M. M. Redfield, S. A. Weston [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 54. – P. 1695-1702.

8. Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure / H. Dokainish, W. A. Zoghbi, N. M. Lakkis [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2005. – Vol. 45, № 8. – P. 1223-1226.

9. McMurray J. J. Clinical practice. Systolic heart failure / J. J. McMurray // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 3623. – P. 228-238.

10. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008 / J. Chen, S-L.T. Normand, Y. Wang [et al.] // JAMA. – 2011. – Vol. 306. – P. 1669-1678.

11. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community / T. J. Wang, C. Evans, E. J. Benjamin [et al.]// Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 977-982.

12. Otto C. M. Textbook of clinical echocardiography / Otto C. M. – Philadelphia. : W.B. Saunders Elsevier., 2009. – 509 p.

13. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: Guidelines and Standards / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // Am Soc Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28. – P. 1-39.

14. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Position paper / T. M. Gorter, D. J. van Veldhuisen, J. Bauersachs [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2018. – Vol. 20. - P. 16–37. doi: 10.1002/ejhf.1029.

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА ПРИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

О. М. Жерко

Диастолическая дисфункция левого желудочка является предиктором формирования хронической сердечной недостаточности. Диастолическая дисфункция левого желудочка II и III типа

выступает ведущим фактором риска развития хронической сердечной недостаточности высоких функциональных классов, вызывает глобальное ремоделирование левого желудочка, повышение давления наполнения левого желудочка, развитие посткапиллярной легочной гипертензии, систолической и диастолической дисфункции правого желудочка.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность, ремоделирование сердца.

ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ І РЕМОДУЛЮВАННЯ СЕРЦЯ ПРИ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

О. М. Жерко

Діастилічна дисфункція лівого шлуночка є предиктором формування хронічної серцевої недостатності. Діастилічна дисфункція лівого шлуночка II і III типу виступає провідним фактором ризику розвитку хронічної серцевої недостатності високих функціональних класів, викликає глобальне ремоделювання лівого шлуночка, підвищення тиску наповнення лівого шлуночка, розвиток посткапілярної легеневої гіпертензії, систолічної і діастилічної дисфункції правого шлуночка.

Ключові слова: діастилічна дисфункція лівого шлуночка, хронічна серцева недостатність, ремоделювання серця.

CHRONIC HEART FAILURE AND CARDIAC REMODELING AT LEFT VENTRICLE DIASTOLIC DYSFUNCTION

О. М. Zherko

Left ventricular diastolic dysfunction is a predictor of chronic heart failure. Diastolic dysfunction of the left ventricle type II and type III is a leading risk factor for the development of chronic heart failure of high functional classes, causing global remodeling of the left ventricle, increasing the pressure of filling the left ventricle, the development of postcapillary pulmonary hypertension, systolic and diastolic dysfunction of the right ventricle.

Keywords: left ventricular diastolic dysfunction, chronic heart failure, heart remodeling.

Варіанти пренатальної ультразвукової картини при вродженій діафрагмальній килі у плода

І.Ю. Гордієнко,
Г.О. Гребініченко,
О.М. Тарапурова, А.В. Величко

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової
НАМН України», м. Київ

Вроджена діафрагмальна кила (ВДК) – рідкісна вада розвитку, що має частоту до 2.83 на 10,000 вагітностей [16], вона внесена до переліку орфанних захворювань – ОРФА: 2140 [8]. З іншого боку, ВДК є найбільш частою патологією (67,0 %) в групі вад розвитку легень, грудної клітки та діафрагми [1]. ВДК є складною вагою, при якій внаслідок уповільнення закриття плевро-перитонеального каналу формується патологічний отвір в діафрагмі. Через цей отвір відбувається герніація органів черевної порожнини в грудну клітку (ГК). Відрізняють істинну та хибну діафрагмальну килу. В першому випадку органи черевної порожнини вкриті листками парієтальної очеревини та плеври, які формують киловий мішок; в другому – органи черевної порожнини безпосередньо розташовані в плевральній порожнині [4, 10].

При ВДК відбувається суттєве ураження легень плода – як первинне, так і вторинне. Існують дані про порушення закладки легень, особливо легені на стороні дефекту діафрагми – часто має місце її аплазія та агенезія. Крім того, в динаміці вагітності, внаслідок компресії легень органами черевної порожнини, мають місце вторинні ураження, які призводять до розвитку гіпоплазії легень та легеневої гіпертензії [11, 12], що є основними причинами захворюваності та смертності після народження.

За класифікатором Potter's pathology of the fetus and infant [10] виділяють 4 основних типи ВДК, що обумовлені різними варіантами локалізації отвору діафрагми: задньолатеральна кила Бохдалека (проста комунікація плевро-перитонеального каналу), в більшості випадків лівобічна; парастернальна кила Морган'ї (дефект в ділянці грудинореберного м'язового трикутника), в більшості випадків правобічна; дефекти поперекової перетинки в центральній сухожильній частині (по типу Кантрелла); щілиноподібні кили, що проходять через природний отвір стравоходу.

Ці типи відносять до, так званих, «класичних» варіантів, але певна частка випадків ВДК не відповідає жодному з класичних типів. Наприклад, описані антеріолатеральні, латеральні, постеріомедіальні дефекти, дифузні дефекти мускуларизації [4].

ВДК представляє собою складний патофізіологічний процес. Важливим фактором масштабу цього процесу є розміри дефекту діафрагми, які можуть варіювати – від декількох сантиметрів на момент народження до повної аплазії одного чи обох куполів діафрагми [4, 10, 18].

Визначити розміри дефекту при ультразвуковому (УЗ) дослідженні плода не завжди є можливим через малу товщу діафрагми, її низьку УЗ контрастність, та значне зміщення органів ГК і черевної порожнини. Від розміру дефекту та наявності/відсутності килового мішка залежать обсяг та ступінь герніації органів черевної порожнини в ГК, ступінь зрушення та компресії серця, легень, органів межистіння. Саме ці ознаки є патогномонічними для виявлення ВДК при скринінгових УЗД [9].

Незважаючи на розвиток УЗ скринінгових програм, на сьогодні частка пренатально діагностованих випадків ВДК залишається досить низькою в усьому світі, і в середньому коливається від 25 до 54 % [7, 13, 15].

Особливості УЗ візуалізації різних органів черевної порожнини обумовлює легкість діагностики їх герніації в ГК. Найбільш контрастно порівняно з легеневою тканиною виглядають шлунок та петлі кишечника, заповнені рідиною. Гернійована частка печінки на початку II триместру може значно не відрізнятися за ехогенністю та структурою від легеневої тканини. Вірогідно саме тому правобічна ВДК пренатально діагностується менш часто, ніж лівобічна [18]. Кольорове доплерівське картування допомагає візуалізувати порталні вени для діагностики герніації печінки в ГК [14]. Визначення герніації печінки при ліво-

бічній ВДК є вкрай важливим, оскільки це є впливовим негативним прогностичним фактором [2, 21].

Існують дані про зв'язок пренатальної діагностики з більшою летальністю новонароджених при ВДК, яку пов'язують з більшим розміром дефекту діафрагми та більш тяжким клінічним варіантом патології [3, 5, 6].

Мета дослідження – представити особливості пренатальної ультразвукової візуалізації при різних варіантах ВДК серед пацієнтів відділення медицини плода, надати характеристику найбільш частим типовим варіантам.

Матеріал і методи дослідження

У відділенні медицини плода ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» проведено ретроспективний аналіз даних 200 пацієнтів з ВДК у плода, які звернулись в 2007-2018 рр. При обстеженні використовувались методики пренатального сканування, що розроблялись з 1984 року. Їх ефективність була підтверджена патентами на винахід. Під час УЗД проводилась діагностика та детальний опис супутньої патології, визначались сторона дефекту діафрагми, обсяг органів черевної порожнини в ГК, проводилась розширена біометрія плода з біометрією легень і оцінкою ступеня їх гіпоплазії, оцінка стану позаплідних структур та амніотичної рідини. УЗД проводилось на ультразвукових діагностичних сканерах HDI 4000, ACCUVIX V20EX-EXR, ACCUVIX V10LV-EX. Пренатальна інвазивна діагностика з метою ви-

значення каріотипу плода пропонувалась всім вагітним з ВДК у плода за наявності показань. Ізольована діафрагмальна кила мала місце в 73 % випадках, у поєднанні з іншою патологією – в 27 %. Серед супутніх патологій в 87 % випадків визначались вади розвитку інших органів та систем, в 11,1 % випадків – хромосомна патологія (ХП) при множинних вроджених вадах розвитку (МВВР), та в 1 випадку – ХП без ознак іншої структурної патології. Була проведена оцінка ультразвукових зображень грудної клітки у плодів з різними типами ВДК, охарактеризовано особливості УЗ візуалізації органів черевної порожнини та заочеревинного простору в ГК плода в різні терміни вагітності, визначено групи з найбільш типовими варіантами. Дані плодів з супутньою патологією також були враховані.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Матеріали дослідження розглядались комісією з питань етики при Інституті на етапі планування дослідження.

Результати та їх обговорення

Проведений аналіз даних, отриманих при візуалізації грудної клітки плодів з ВДК під час УЗ дослідження, показав наступне. В переважній більшості випадків визначалась лівобічна кила – 86 % (n=172). Правобічну килу діагностовано в 12 % (n=24), центральну – в 1 % випадків (n=2), двобічна ВДК мала місце у 1 % плодів (n=2). Характеристика досліджуваної групи представлена в таблиці 1.

Таблиця 1.
Характеристика досліджуваної групи.

Клінічна ознака	Показник/відносна кількість
Вік вагітних, роки (M±σ)	27,5±5,6 (14 –41)
Терміни звертання, тижні (M±σ)	27,37±7,20 (13 –39)
Частка пацієнток з раннім звертанням (абс. ч, %)	77 (38,5%)
Супутня патологія у плода (абс. ч, %)	54 (27 %)
- з них верифіковані хромосомні аномалії	7 (12,29 %)
Сторона дефекту діафрагми у плода (абс. ч, %)	
- лівобічна кила	172 (86 %)
- правобічна кила	24 (12 %)
- двобічна кила	2 (1 %)
- центральна кила	2 (1 %)
Малий до гестаційного терміну плід (абс. ч, %)	25 (12,5 %)
Багатоводдя (абс. ч, %)	55 (27,5 %)
Маловоддя (абс. ч, %)	4 (2 %)

Була проведена оцінка взаємного розташування органів черевної порожнини, заочеревинного простору та ГК, а також особливостей УЗ візуалізації органів черевної порожнини при різних типах ВДК в різні терміни вагітності.

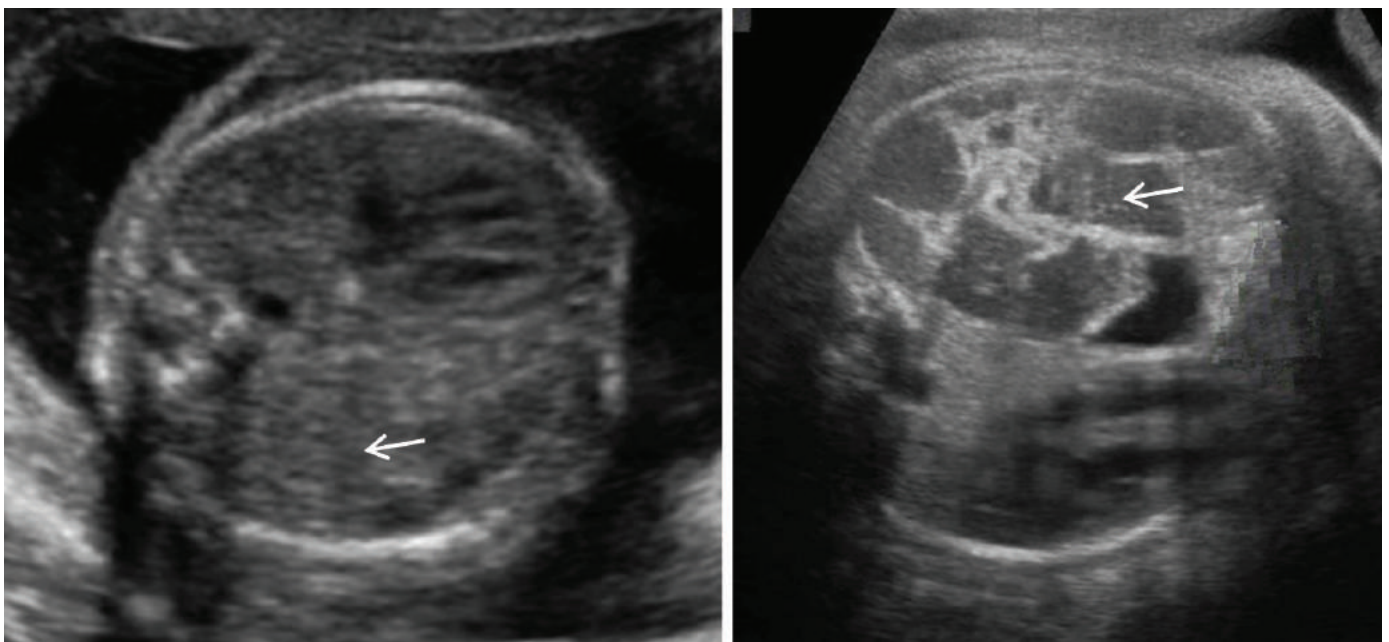
УЗ зображення петель кишечника значно відрізнялось в II та III триместрах (рис. 1). Кишечник, що не був заповнений рідиною (на початку II триместру вагітності), часто мав низьку УЗ «контрастність». Отже діагностика ВДК при герніації в ГК лише кишечника, при відсутності зміщення серця, може бути складним завданням при скринінговому УЗ дослідженні в I та на початку II триместру.

При герніації в ГК плода тільки кишечника, з розташуванням шлунку в черевній порожнині, інколи спостерігались наступні зміни взаємної анатомії органів черевної порожнини: зрушення пілоричної частини шлунку, або дистопія всього шлунку в напрямку малого тазу, а також ротація печінки у фронтальній площині та її часткова дистопія в напрямку малого тазу. В подібних випадках часто зустрічався цікавий феномен – візуалізація жовчного міхура та шлунку поруч з сечовим міхуром (рис. 2) [20].

Шлунок плода, заповнений рідиною, має найбільшу УЗ контрастність серед органів черевної порожнини. Його локалізація визна-

чалась легко (рис. 3 а), за винятком випадків неналежного наповнення. Відсутність візуалізації шлунка в черевній порожнині та в ГК у обстежених плодів реєструвалось в 2 випадках при лівобічній ВДК у складі МВВР. Порушення наповнення шлунку може бути обумовлено порушенням прохідності стравоходу при його атрезії, або при значному зрушенні органів межистиння.

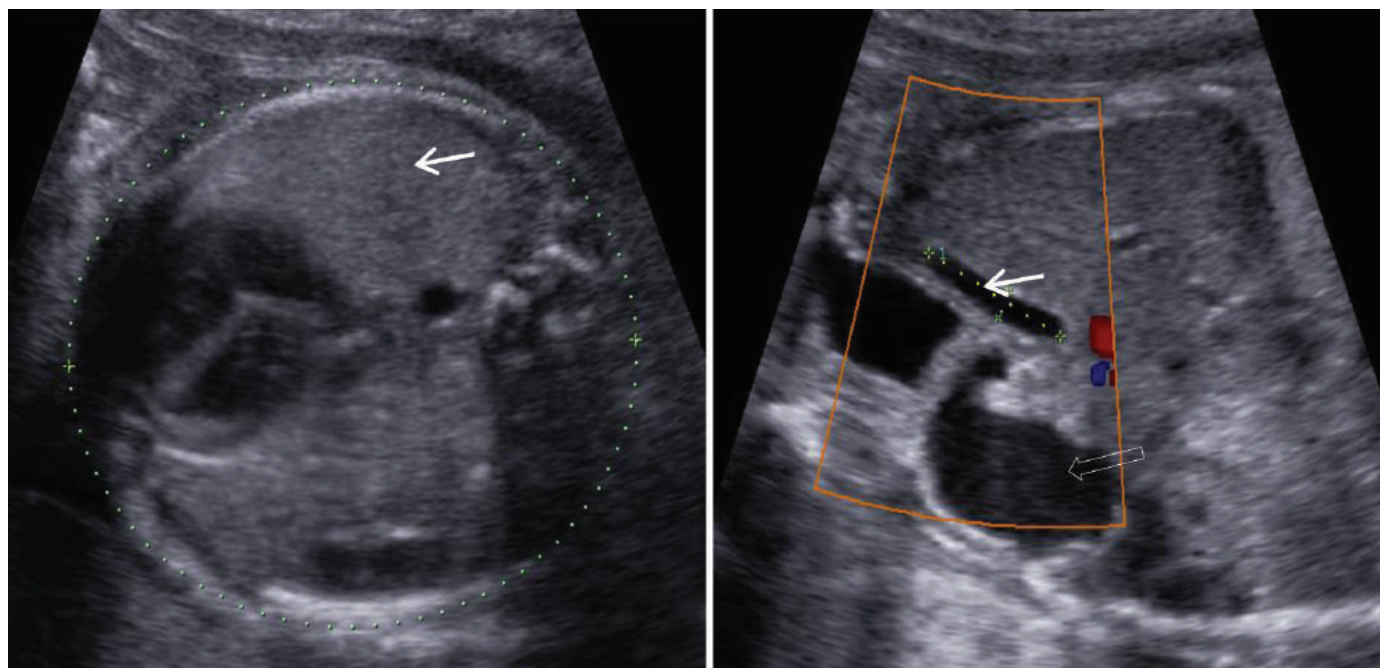
Візуалізація селезінки через її малі розміри на початку II триместру у плодів з ВДК не завжди була можливою. Слід зазначити, що малі розміри селезінки та низька УЗ контрастність у порівнянні з іншими органами черевної порожнини можуть призводити до помилок в її візуалізації і при нормальній топоніміці у плода [19]. Основні існуючі нормограмні таблиці розмірів селезінки плода починаються з 18 тижнів вагітності [17]. В більш пізні терміни селезінку практично завжди було можливо візуалізувати та описати її розташування (рис. 3 б), крім певних випадків при значному розширенні петель кишечника. Через зазначені причини, а також через невеликі розміри органу, було вирішено не вирізняти окремих клінічних варіантів герніації органів в залежності від наявності селезінки в ГК. В одному випадку було діагностовано рідкісний варіант ВДК – з герніацією лише селезінки (рис. 4).



(а)

(б)

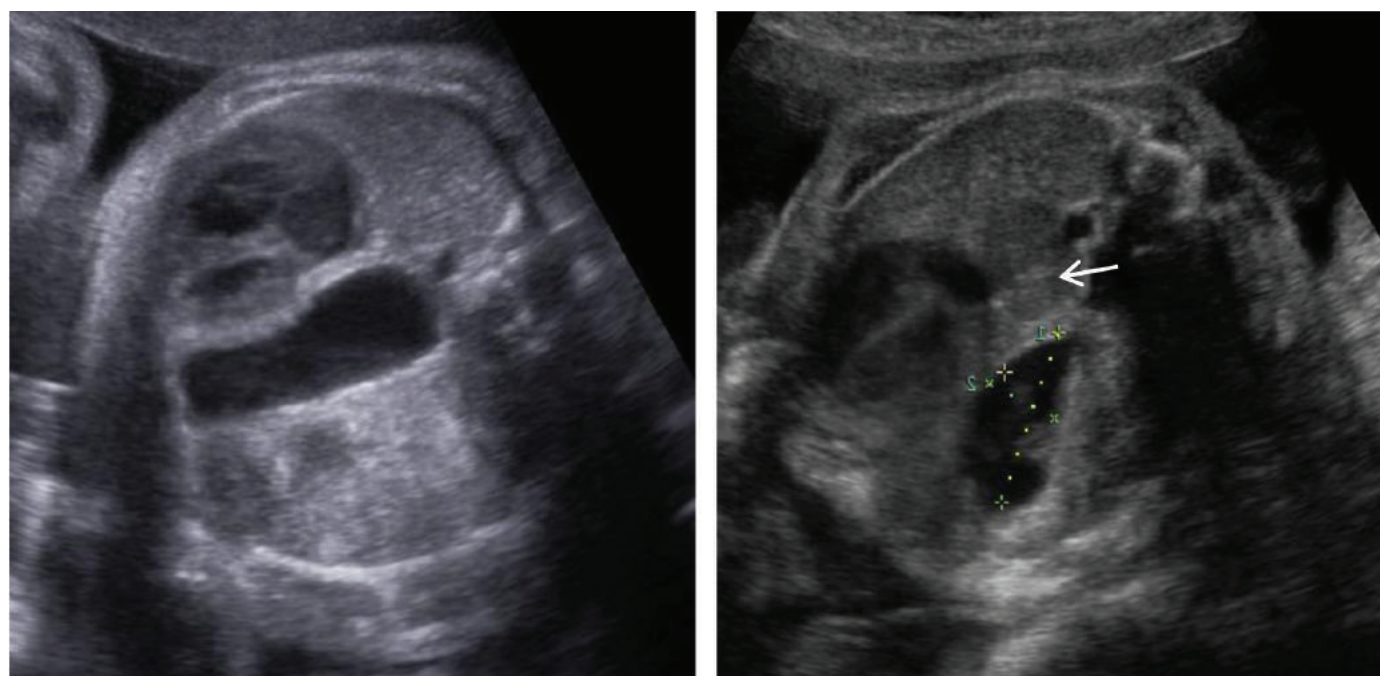
Рис. 1. УЗ-візуалізація кишечника (стрілка) в ГК у плодів з лівобічною ВДК в 21 тиж. (а) та в 37 тиж. (б) вагітності.



(а)

(б)

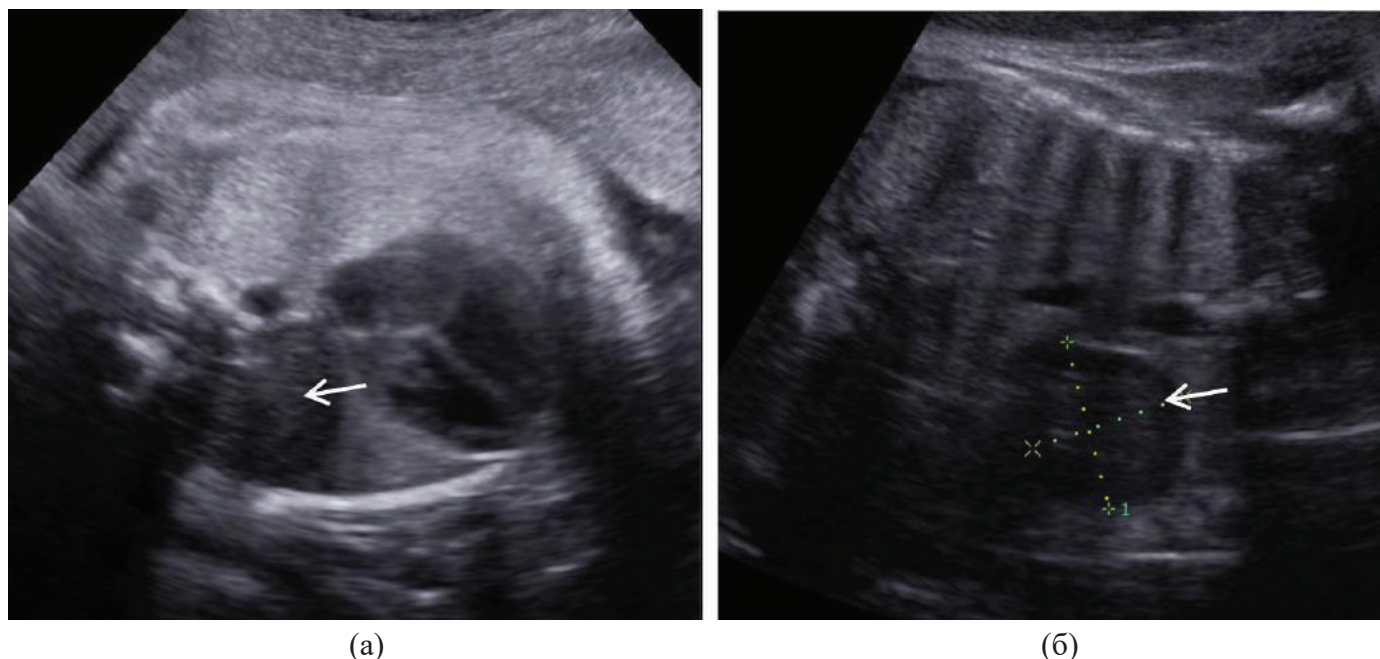
Рис. 2. (а) – УЗ зображення ГК в поперечній площині у плода з лівобічною ВДК в 30 тиж. вагітності: ліворуч визначаються петлі кишечника, серце помірно зрушене праворуч, шлунок в ГК відсутній, праворуч візуалізується права легеня (стрілка); (б) – УЗ зображення червоної порожнини цього ж плода у фронтальній площині: шлунок (порожня стрілка) та жовчний міхур (стрілка) візуалізуються в нижніх відділах червоної порожнини поруч з сечовим міхуром.



(а)

(б)

Рис. 3. УЗ зображення ГК в поперечній площині у плодів з лівобічною ВДК в III триместрі вагітності: (а) – серце зрушене праворуч, в ГК візуалізуються шлунок (центрально) та петлі кишечника (ліворуч); (б) – серце зрушене праворуч, в ГК визначаються шлунок (центрально), петлі кишечника (ліворуч) та селезінка (стрілка) – праворуч, позаду серця, біля правої легені плода.



(а)

(б)

Рис. 4. УЗ-візуалізація селезінки (стрілка) ліворуч в ГК у плода з лівобічною ВДК при скануванні в поперечній (а) та (б) фронтальній площинах. Термін вагітності 38-39 тиж.

Наднирник та частково нирка визначались в ГК у 1 плода з правобічною ВДК та у 11 плодів з лівобічною килою (рис. 5).

Варіанти візуалізації органів черевної порожнини та заочеревинного простору в ГК, визначені

ні серед 172 випадків лівобічної кили, представлено в таблиці 2. У плодів з правобічною килою (n=24) виявлено меншу кількість варіантів візуалізації органів черевної порожнини та заочеревинного простору в ГК (таблиця 3).

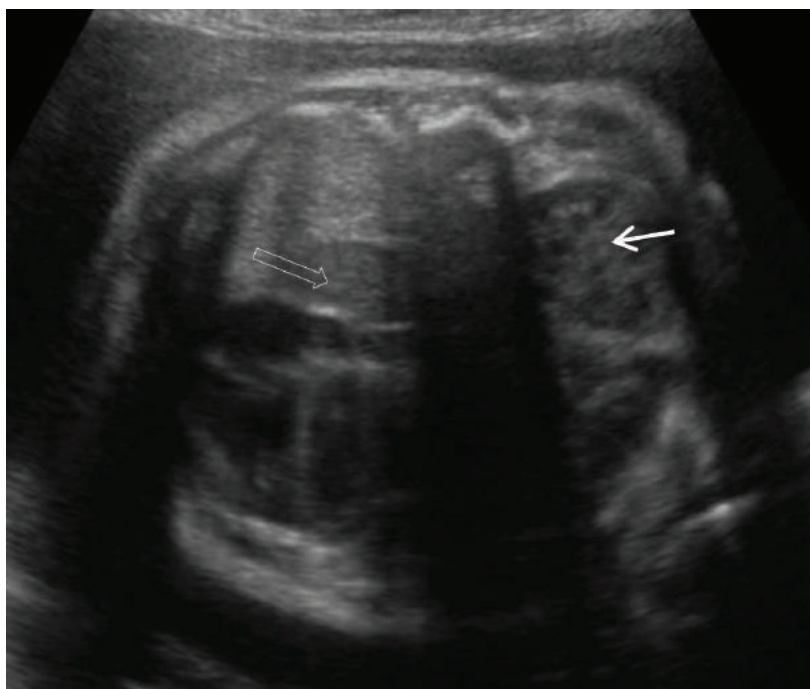


Рис. 5. УЗ візуалізація нирки (стрілка) ліворуч в ГК у плода з лівобічною ВДК при скануванні в поперечній площині на рівні чотирикамерного зрізу серця. Праворуч за серцем визначається селезінка (порожня стрілка). Термін вагітності 34 тиж.

Таблиця 2.

Варіанти УЗ візуалізації органів черевної порожнини та заочеревинного простору в ГК у плодів з лівобічною ВДК.

Органи, що візуалізувались в ГК	Кількість випадків лівобічної ВДК:		
	загальна	ізолювана вада	з супутньою патологією
Кишечник; шлунок наявний в черевній порожнині (+/- селезінка)	27 (15,7 %)	25 (92,6 %)	2 (7,4 %)
Кишечник + наднирник + нирка (+/- селезінка)	1 (0,6 %)	1 (100 %)	-
Шлунок + кишечник (+/- селезінка)	31 (18,0 %)	25 (80,6 %)	6 (19,4 %)
Шлунок + кишечник + наднирник + нирка (+/- селезінка)	3 (1,7 %)	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)
Шлунок + кишечник + печінка (+/- селезінка)	90 (52,3 %)	68 (75,6 %)	22 (24,4 %)
Шлунок + кишечник + печінка + наднирник + нирка (+/- селезінка)	7 (4,1 %)	3 (42,9 %)	4 (57,1 %)
Кишечник + печінка (+/- селезінка)	6 (3,5 %)	2 (33,3 %)	4* (66,7 %)
Шлунок (частково)	3 (1,7 %)	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)
Частка печінки	3 (1,7 %)	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)
Селезінка	1(0,6 %)	1 (100 %)	-
Всього	172	129 (75 %)	43 (25 %)

Примітка: * з них в 2 випадках шлунок взагалі не візуалізувався.

Таблиця 3.

Варіанти УЗ візуалізації органів черевної порожнини та заочеревинного простору в ГК у плодів з правобічною ВДК.

Органи, що візуалізувались в ГК	Кількість випадків правобічної ВДК:		
	загальна	ізолювана вада	з супутньою патологією
Печінка + кишечник (+/- жовчний міхур)	22 (91,6 %)	15 (68,2 %)	7 (31,8 %)
Печінка + кишечник + нирка	1 (4,2 %)	-	1 (100 %)
Печінка	1 (4,2 %)	-	1 (100 %)
Всього	24	15 (62,5 %)	9 (37,5 %)

УЗ зображення, отримані у плодів з правобічною ВДК представлено на рисунках 6 та 7.

В 1 випадку при правобічній ВДК мало місце переміщення в грудну порожнину жовчного міхура (рис. 7).

Двобічну ВДК діагностовано у 2 плодів. В обох випадках пацієнтки звернулись для обстеження після 22 тиж. вагітності – в 23 та 30 тиж., в жодному випадку супутня патологія, затримка росту плода та багатоводдя не визначались. УЗ картина у обстежених плодів з двобічними ВДК суттєво відрізнялась. В одному випадку визначались виражене зрушення серця праворуч, шлунок візуалізувався праворуч позаду серця, позаду шлунку в проекції типового розташування правої легені визначалась селезінка, ліворуч та центрально в ГК визначались печінка та петлі кишечника (рис. 8).

У другому випадку відбулась герніація печінки в праву половину ГК – печінка візуалізувалась

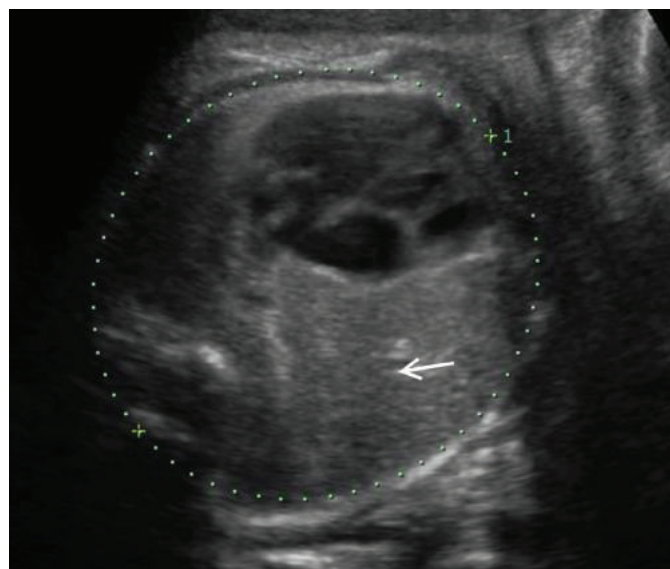


Рис. 6. УЗ зображення ГК в поперечній площині у плода з правобічною ВДК в III триместрі вагітності: серце зрушено ліворуч, праворуч визначається печінка (стрілка) з характерною «структурою».

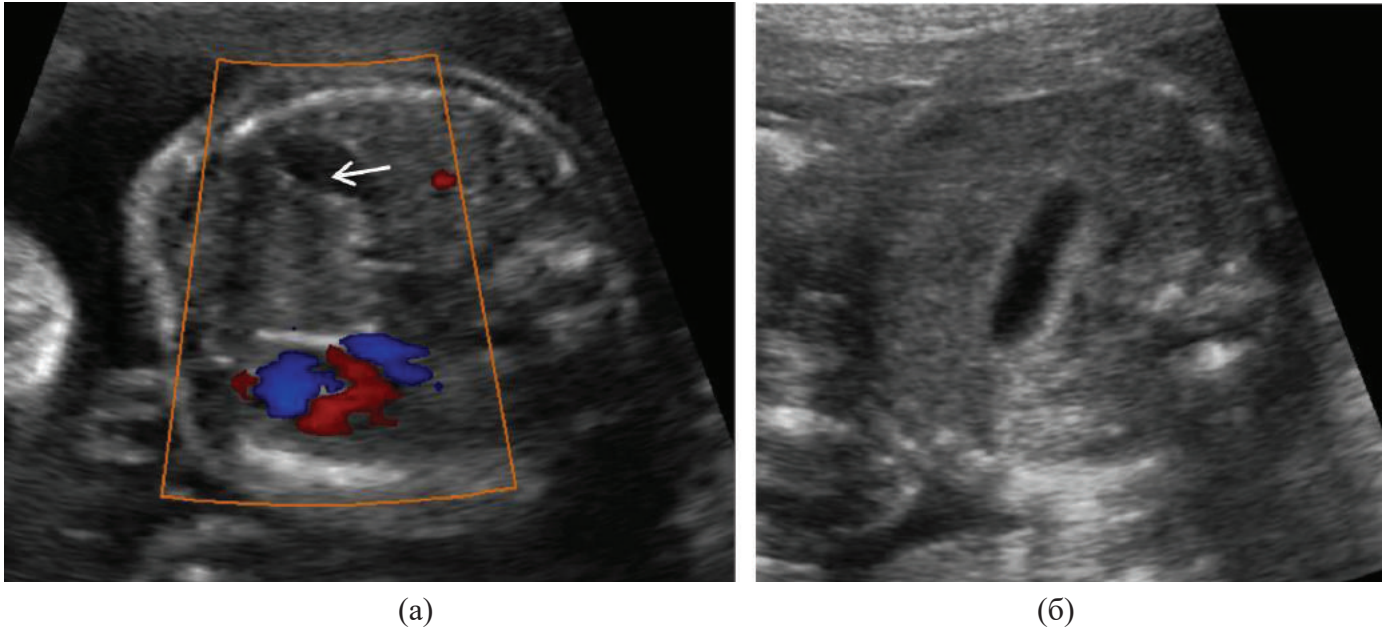


Рис. 7. (а) – УЗ зображення ГК в поперечній площині у плода з правобічною ВДК в II триместрі вагітності: серце значно зрушено ліворуч, праворуч визначається печінка та жовчний міхур (стрілка); (б) – шлунок візуалізується в черевній порожнині центрально.

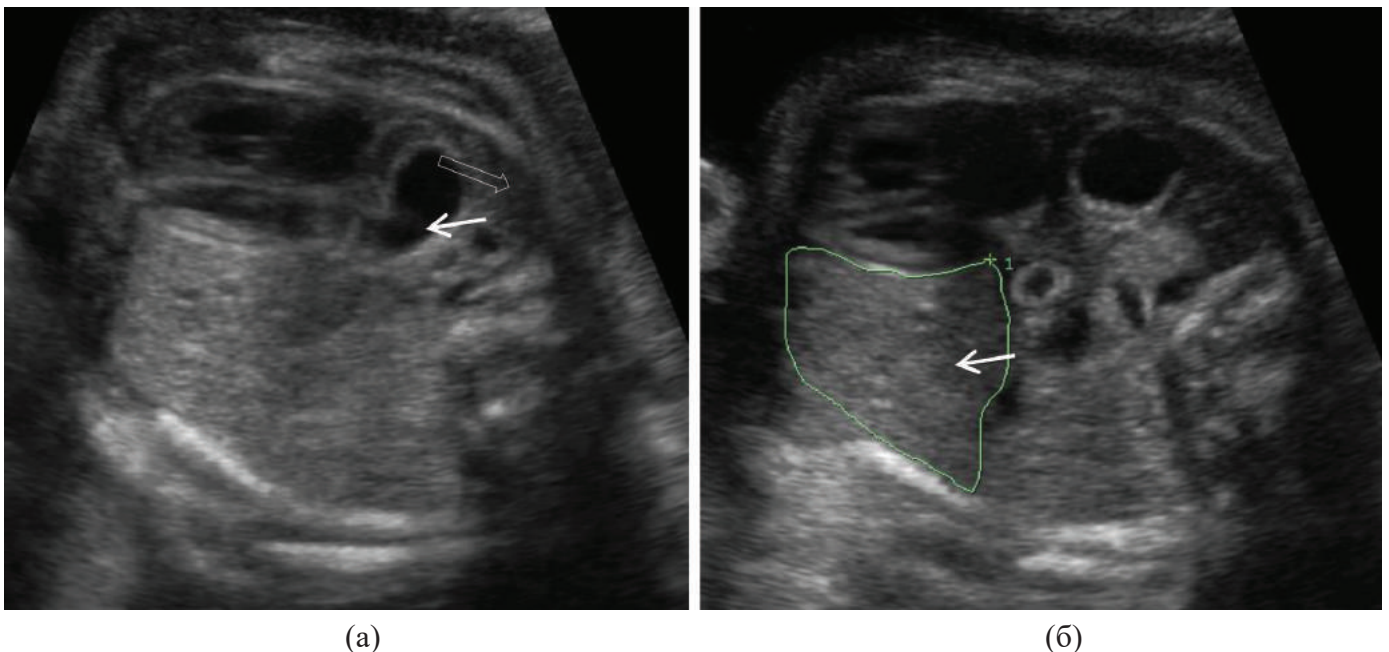


Рис. 8. УЗ зображення ГК в поперечній площині у плода з двобічною ВДК в III триместрі вагітності: (а) – серце значно зрушено праворуч, шлунок розташований праворуч, позаду серця (стрілка), в проекції типового розташування правої легені візуалізується селезінка (порожня стрілка); (б) – центрально та ліворуч візуалізується печінка (стрілка), петлі кишечника визначаються ліворуч та центрально позаду печінки.

в проекції типового розташування правої легені при лівобічних ВДК; серце було помірно зрушено ліворуч (рис. 9).

Центральна діафрагмальна кила була діагностована в 2 випадках: у одного плода з множинними вадами без ХП (в ГК центрально визначався

шлунок та частка печінки) та у плода з МВВР і трисомією хромосоми 18 (шлунок частково зрушений в ГК). У плода з ХП діагностована затримка росту, а також мало місце багатоводдя. В обох випадках пацієнтки звернулись до відділення медицини плода до 22 тижнів.

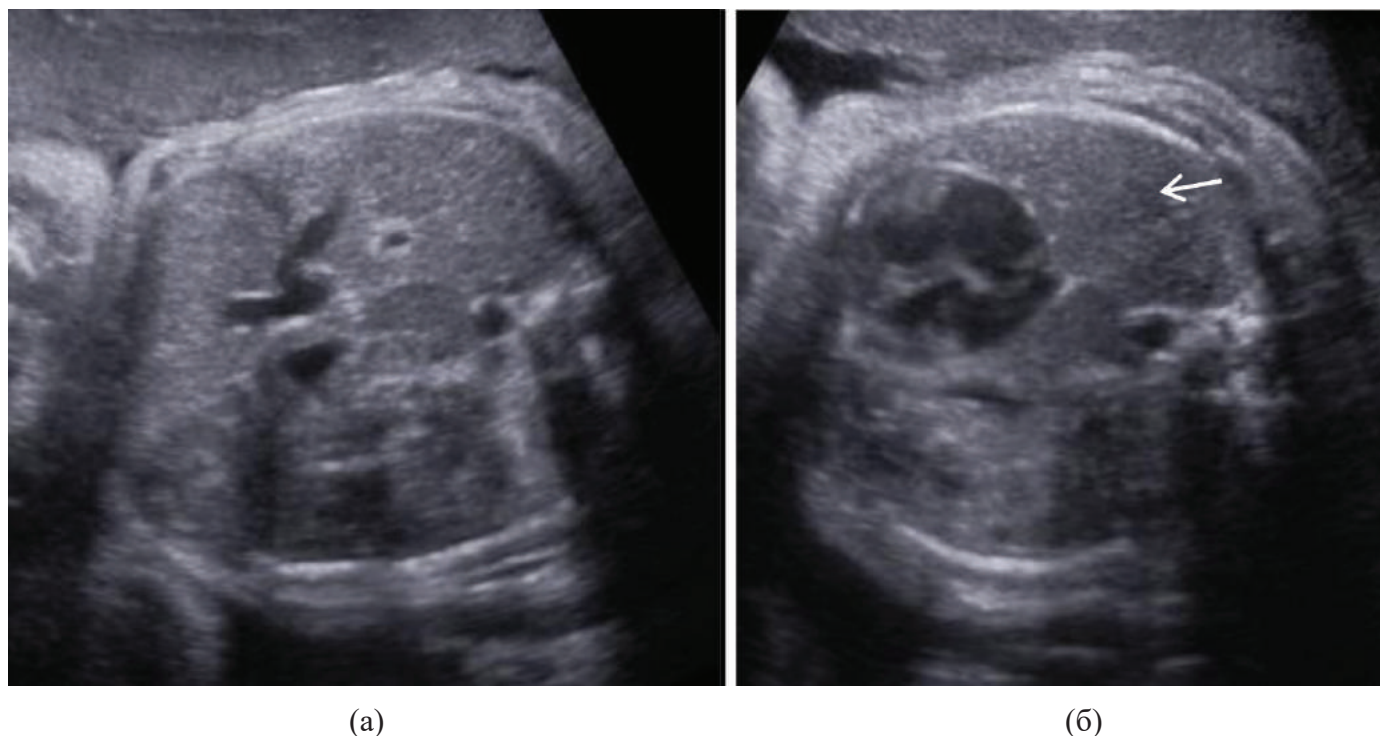


Рис. 9. УЗ візуалізація печінки в черевній порожнині (а) та ГК (б) плода з двобічною ВДК в III триместрі вагітності: в ГК печінка визначається праворуч (стрілка), позаду серця, в проекції типового розташування правої легені при лівобічних ВДК. Серце помірно зрушено праворуч.

Висновки

Аналіз пренатальних УЗ зображень при вродженій діафрагмальній килі у плода показав високу варіабельність варіантів візуалізації органів черевної порожнини та заочеревинного простору в ГК, особливо при лівобічній діафрагмальній килі. При правобічній ВДК найбільш чисельною (91,6 %) була група плодів, у яких в ГК визначалась печінка та петлі кишечника. При лівобічній килі найбільш чисельною була група плодів з візуалізацією в ГК кишечника, шлунку та печінки (+/- селезінка) – 52,3 %, на другому місці – з герніацією кишечника та шлунку (+/- селезінка) – 18,0 %, на третьому місці – лише кишечника – 15,7 %. Таким чином, аналіз УЗ картини у групи плодів з пренатально діагностованою лівобічною діафрагмальною килою показав, що в половині випадків мав місце варіант тяжкої патології. Важливим напрямком подальших досліджень є оцінка розмірів легень, легеневих індексів та перинатальних наслідків при різних варіантах герніації органів черевної порожнини в ГК з метою формування відповідних клінічних груп.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Аналіз частоти і структури вродженої патології легенів, грудної клітки та діафрагми у плодів від вагітних групи високого ризику / І.Ю. Гордієнко, О.М. Тарапунова, Г.О. Гребініченко [та інш.] // Перинатологія и педиатрія. – 2013. – № 3(55). – С. 5-8.
2. Пренатальні фактори ризику виживання новонароджених з природженими діафрагмальними грижами / О.К. Слепов, І.Ю. Гордієнко, О.П. Пономаренко [та інш.] // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – № 1(1). – С. 77-81.
3. Antenatal detection and impact on outcome of congenital diaphragmatic hernia: a 12-year experience in Auvergne, France / D. Gallot, K. Coste, C. Francannet [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2006. – Vol. 125(2). – P. 202-205.
4. Congenital diaphragmatic defects: proposal for a new classification based on observations in 234 patients / K.G. Ackerman, S.O. Vargas, J.A. Wilson [et al.] // Pediatr Dev Pathol. – 2012. – Vol. 15(4). – P. 265-274.
5. Congenital diaphragmatic hernia - a Belgrade single center experience / J. Kalanj, P. Sal-

evic, S. Rsovac [et al.] // J Perinat Med. – 2016. – Vol. 44(8). – P. 913-918.

6. Congenital diaphragmatic hernia defect size and infant morbidity at discharge / L.R. Putnam, M.T. Harting, K. Tsao [et al.] on behalf of the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group // Pediatrics. – 2016. – Vol. 138 (5). – P. e20162043.

7. Congenital diaphragmatic hernia in a developing country / Y. R. Bhat, V. Kumar, A. Rao [et al.] // Singapore Med. – 2008. – Vol. 49(9). – P. 715-718.

8. Congenital diaphragmatic hernia. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. URL: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=2140.

9. Diagnostic imaging – obstetrics / [P. G. Woodward, A. Kennedy, R. Sohaey et al.]. – Atlanta: Amirsys, 2005. – 1000 p.

10. Gilbert-Barnes E. Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child / Enid Gilbert-Barnes. – Mosby, 1997. – 2444 p.

11. Laudy J. A. The fetal lung. 2: Pulmonary hypoplasia / J. A. Laudy, J. W. Wladimiroff // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2000. – Vol. 16(5). – P. 482-494.

12. Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. A quantitative study of airway, artery, and alveolar development / M. Kitagawa, A. Hislop, E.A. Boyden [et al.] // Br J Surg. – 1971. – Vol. 58(5). – P. 342-346.

13. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia / J. Colvin, C. Bower, J. E. Dickinson [et al.] // Pediatrics. – 2005. – Vol. 116(3). – P. e356-363.

14. Prenatal color and pulsed Doppler sonographic documentation of intrathoracic umbilical vein and ductus venosus, confirming extensive hepatic herniation in left congenital diaphragmatic hernia / D. M. Sherer, G. S. Eglinton, L. F. Gonçalves [et al.] // Am J Perinatol. – 1996. – Vol. 13(3). – P. 159-162.

15. Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study / D. Gallot, C. Boda, S. Ughetto [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2007. – Vol. 29. – P. 276-283.

16. Prevalence Tables. Example table - Cases and prevalence (per 10,000 births) for all full member registries from 2012 to 2016. EURO-CAT. WHO Collaborating Centre for the Surveillance of Congenital Anomalies. URL: [http://](http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables)

www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables

17. Reference ranges of fetal spleen biometric parameters and volume assessed by three-dimensional ultrasound and their applicability in spleen malformations / J. H. You, G. R. Lv, X. L. Liu [et al.] // Prenat Diagn. – 2014. – Vol. 34(12). – P. 1189-1197.

18. Right versus left congenital diaphragmatic hernia - What's the difference? / C. M. Burgos, B. Frenckner, M. Luco [et al.] Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group // J Pediatr Surg. – 2018. – Vol. 53 (1). – P. 113-117.

19. Sonographic measurements of the fetal spleen: clinical implications / W. Schmidt, S. Yarkoni, P. Jeanty [et al.] // J Ultrasound Med. – 1985. – Vol. 4(12). – P. 667-672.

20. Stomach in contact with the bladder: a sonographic sign of left congenital diaphragmatic hernia / H. Aiello, C. Meller, L. Vázquez [et al.] // Fetal Diagn Ther. – 2016. – Vol. 40(3). – P. 231-234.

21. Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis / D. Mullasery, M. E. Ba'ath, E. C. Jesudason [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 35(5). – P. 609-614.

ВАРІАНТИ ПРЕНАТАЛЬНОЇ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ КАРТИНИ ПРИ ВРОДЖЕНІЙ ДІАФРАГМАЛЬНІЙ КИЛІ У ПЛОДА

*І.Ю. Гордієнко, Г.О. Гребініченко,
О.М. Таранурова, А.В. Величко*

Мета – представити особливості пренатальної ультразвукової візуалізації при різних варіантах вродженої діафрагмальної киля (ВДК) серед пацієнтів відділення медицини плода, надати характеристику найбільш частим типовим варіантам.

Матеріал і методи. Проведено ретроспективний аналіз даних ультразвукових досліджень 200 пацієток з ВДК у плода, які звернулись до відділення медицини плода в 2007-2018 рр.

Результати. Лівобічна кила визначалась в 86 %, правобічна – в 12 %, центральна – в 1 %, та двобічна в 1 % випадків. При правобічній ВДК найбільш чисельною (91,6 %) була група

плодів, у яких в грудній клітці (ГК) визначалась печінка та петлі кишечника. При лівобічній килі найбільш чисельними була група плодів з візуалізацією в ГК кишечника, шлунку та печінки (+/- селезінка) – 52,3 %, на другому місці – з візуалізацією кишечника та шлунку (+/- селезінка) – 18,0 %, на третьому місці – з візуалізацією в ГК лише кишечника – 15,7 %.

Висновки. Виявлена висока варіабельність варіантів герніації органів черевної порожнини в грудну клітку, особливо при лівобічній діафрагмальній килі; принаймні в половині випадків лівобічній діафрагмальній килі мав місце варіант тяжкої патології.

Ключові слова: вроджена діафрагмальна кила, вроджені вади розвитку.

ВАРИАНТЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ КАРТИНЫ ПРИ ВРОЖДЕННОЙ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ ГРЫЖЕ У ПЛОДА

*И.Ю. Гордиенко, А.А. Гребиниченко,
Е.Н. Таранурова, А.В. Величко*

Цель – представить особенности пренатальной ультразвуковой визуализации при различных вариантах врожденной диафрагмальной грыжи (ВДГ) у пациентов отделения медицины плода, дать характеристику наиболее частым типичным вариантам.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ данных ультразвуковых исследований 200 пациенток с ВДГ у плода, которые обратились в отделение медицины плода в 2007-2018 гг.

Результаты. Левосторонняя грыжа определялась в 86 %, правосторонняя – в 12 %, центральная – в 1 %, и двусторонняя в 1 % случаев. При правосторонней ВДГ наиболее многочисленной (91,6 %) была группа плодов, у которых в грудной клетке (ГК) определялась печень и петли кишечника. При левосторонней грыже наиболее многочисленной была группа плодов с визуализацией в ГК кишечника, желудка и печени (+/- селезенка) – 52,3 %, на втором месте – с визуализацией кишечника и желудка (+/- селезенка) – 18,0 %, на третьем месте – с визуализацией в ГК только кишечника – 15,7 %.

Выводы. Обнаружена высокая вариабельность вариантов герниации органов брюшной полости в грудную клетку, особенно при левосторонней диафрагмальной грыже; по крайней мере, в половине случаев левосторонней диафрагмальной грыжи имел место вариант тяжелой патологии.

Ключевые слова: врожденная диафрагмальная грыжа, врожденные пороки развития.

VARIANTS OF PRENATAL ULTRASOUND IMAGING OF CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA IN THE FETUS

*I.Y. Gordienko, G.O. Grebinichenko,
O.M. Tarapurova, A.V. Velychko*

Purpose is to present spectrum of ultrasound imaging in different types of congenital diaphragmatic hernia (CDH) in the fetus, to characterize the most common typical variants.

Material and methods. A retrospective analysis of the data on ultrasound examinations of 200 patients with CDH in the fetus, who were referred to the Department of Fetal Medicine in 2007-2018.

Results. Left-sided hernia was diagnosed in 86%, right-sided – in 12 %, central – in 1 %, and bilateral in 1% of cases. The incidence of associated pathology in fetuses with the left- and right-sided hernia was 25 % and 37.5 % ($p > 0.05$). Among right-sided CDH, the most numerous group fetuses (91.6 %) had herniation of liver and intestine into the thorax. In cases of left-sided hernia, the most numerous was the group of fetuses with visualization of stomach, intestine and liver in the thorax (+/- spleen) – 52.3 %, in second place – with visualization of intestine and stomach (+/- spleen) – 18.0 %, in third place – with visualization of only intestine (+/- spleen) in the thorax – 15.7 %.

Conclusions. High variability of variants of abdominal organs' herniation into the thorax was found, especially in the left-sided diaphragmatic hernia. In half of cases of left-sided diaphragmatic hernia there was a severe pathology variant.

Key words: congenital diaphragmatic hernia, congenital malformations.

Особливості ультразвукової структури підшлункової залози при бронхіальній астмі і рецидивуючому бронхіті у дітей

Т.А. Грідіна¹, Б.А. Тарасюк²,
І.С. Лук'янова¹, О.В. Головченко¹

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»¹, м. Київ
ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України»², м. Київ

Вирішення проблеми захворювань підшлункової залози (ПЗ) у дитячому віці залишається актуальним напрямком сучасної педіатрії. Відомо, що кількість хворих на гострий панкреатит збільшується з року в рік, що пов'язано із зростанням дитячого травматизму та особливостями перебігу інфекційних вірусних захворювань. Міжнародною групою по дослідженню гострого панкреатиту у дітей запропоновані наступні критерії: абдомінальний біль, що є характерним для панкреатиту; підвищення рівня амілази або ліпази вище вікової межі в три рази і більше; результати візуального огляду ПЗ, що відповідають гострому панкреатиту. Для того, щоб підтвердити діагноз панкреатиту, необхідною є наявність мінімум двох критеріїв [10].

Варто зазначити, що хронізація запальних процесів у ПЗ у дітей спостерігається значно рідше ніж у дорослих, проте перебіг захворювання більш тяжкий [10, 17, 18]. Певні порушення у ПЗ спостерігаються також у дітей з хронічними захворюваннями, які не пов'язані з органами травлення (МКБ-10 K86.9 Болезнь поджелудочной железы неуточненная). Відомо, що існуючі рекомендації по діагностиці захворювань ПЗ ґрунтуються на опублікованих рекомендаціях для дорослих [10]. Важливою складовою алгоритму обстеження ПЗ є методи візуальної діагностики.

На сучасному етапі розвитку педіатричної радіології саме ехографія перетворилася зі скринінгового методу дослідження на метод, який дозволяє вивчати тонкі структури паренхіматозних органів та здійснювати функціональні дослідження [8].

За даними досліджень, де вивчено стан ПЗ у хворих з рецидивуючими захворюваннями органів дихання, порушення екзокринної функції ПЗ виявляється у 38-48 % пацієнтів та має субклінічний, неманіфестний характер [1]. Треба відмітити, що фібротичні зміни, які призводять до

екзокринної та ендокринної недостатності ПЗ, у дітей розвиваються не так часто, як у дорослих. При недовготривалій дії патологічних чинників виникає незначний набряк ПЗ, який в подальшому має зворотній перебіг зі збереженням структури залозистої тканини. При тривалій дії факторів пошкодження відбувається потовщення міждолькових перетинок, стінок протоків і судин, спостерігається заміщення залозисті клітини на фіброзну [3, 9, 13].

У разі наявності рецидивуючих захворювань органів дихання у дітей порушення стану ПЗ переважно носить вторинний характер і розглядається як реактивний панкреатит, пов'язаний з порушеннями мікроциркуляції, в т.ч. системними, внаслідок алергічних захворювань. Реактивний панкреатит передусім деструкції тканини ПЗ у вигляді її набряку, що виявляється за допомогою ехографії у вигляді збільшення одного або декількох відділів органу і відповідних змін паренхіми [2].

Для оцінки екзокринної функції ПЗ використовують ендоскопічний секретинний тест та визначення фекальної еластази [5, 15, 19]. Проте, оцінка рівня фекальної еластази-1 допомагає тільки у визначенні важкої форми недостатності ПЗ, не дозволяючи оцінити її вираженість [5, 11, 14]. За даними дослідження чутливість еластазного тесту сягає 16,7 % при легкій, 12,5 % при помірній і 72,2 % при важкій екзокринній недостатності ПЗ [14].

Методи променевої діагностики широко використовуються в клінічній практиці для оцінки розмірів та структури ПЗ [19, 16].

Ехографічне дослідження є основним методом візуальної діагностики, який дозволяє швидко і достовірно оцінити структурну збереженість ПЗ залози у дітей будь-якого віку [16]. За своїми можливостями ехографію можна порівняти лише з комп'ютерною томографією, однак вартість одного дослідження і шкідливість томо-

графії значно вищі [2], а використання КТ в динаміці не є можливим, особливо у дітей.

Мета дослідження – розробити ранні ехографічні ознаки ушкодження ПЗ у дітей з бронхіальною астмою (БА) та рецидивуючим бронхітом (РБ).

Матеріал та методи дослідження

В дослідження були включені 140 дітей віком від 5 до 18 років. Серед них 57 пацієнтів з БА, 52 – з РБ. Контрольна група складалась із 31 дитини (діти без захворювань бронхо-легеневої системи та без скарг на болі у черевній порожнині, що не мали диспепсичних проявів, в анамнезі яких не було вказівок на наявність вірусного гепатиту).

Ультразвукова діагностика проводилася за допомогою систем EsaoteMyLabClass C (Італія). Застосовувалися конвексні та лінійні ширококугові датчики в діапазоні частот 3,5-12 МГц. При доплерографічному дослідженні судин

визначали характер васкуляризації тканини ПЗ за допомогою режимів кольорового (КДК) та енергетичного картирування (ЕДК).

Незмінена ПЗ характеризувалася гомогенною структурою тканини, без включень та нерозширеною вірсунговою протокою у вигляді двох паралельних гіперехогенних ліній (рис. 1).

Для більш точної оцінки ехографічні структурні зміни тканини ПЗ розподілено на 4 типи, при цьому якісно оцінювалися ступінь підвищення та розподілу ехогенності у поєднанні з її рівномірністю. Типи ехографічних структурних змін тканини ПЗ (рис. 2): паренхіма залози середньої ехогенності, рівномірний розподіл ехогенності вказує на відсутність патологічних змін (тип структури відповідає нормі); паренхіма залози середньої ехогенності з лінійними гіперехогенними структурами, обумовленими стінками протоків і судин; паренхіма залози помірно нерівномірно підвищеної ехогенності; паренхіма залози рівномірно помірно підвищеної ехогенності.

Ці структурні зміни можуть поєднуватись із збільшення лінійних розмірів ПЗ. При недов-

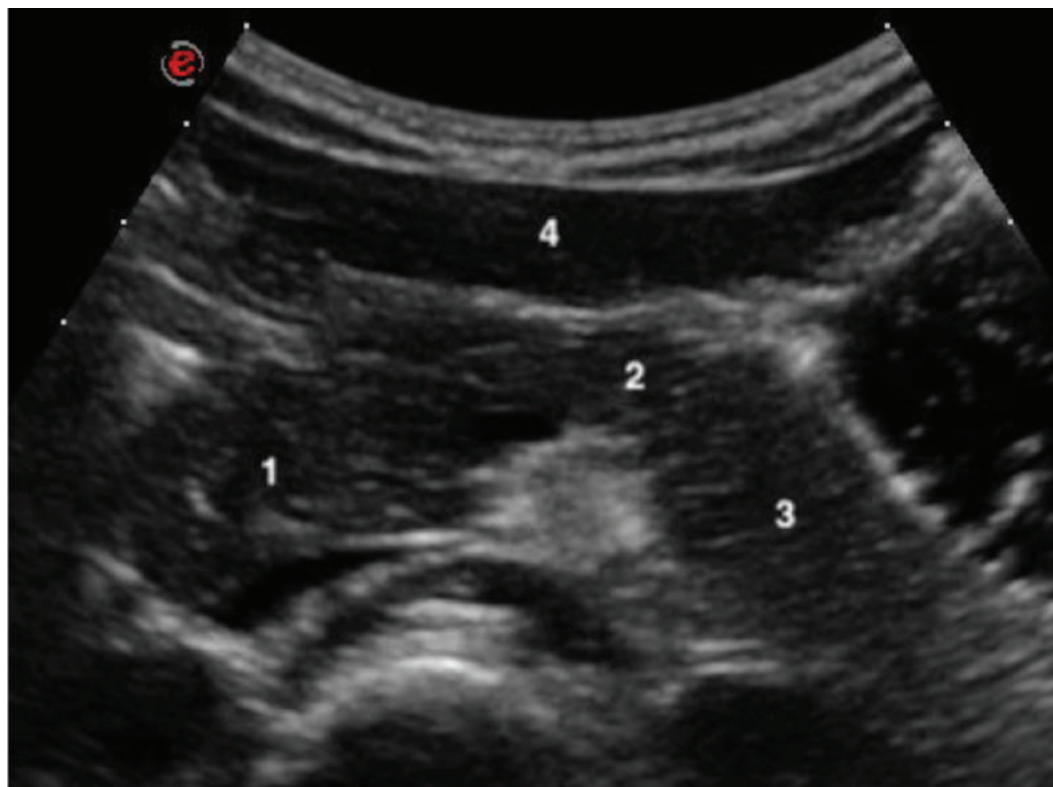


Рис. 1. Ехограма незміненої ПЗ у дівчинки 15 років. Поперечне сканування в епігастральній ділянці: 1 – товщина голівки, 2 – товщина тіла, 3 – товщина хвоста, 4 – печінка. Частота 5 МГц. Тканина ПЗ середньої рівномірної ехогенності, контури органа чіткі, рівні.

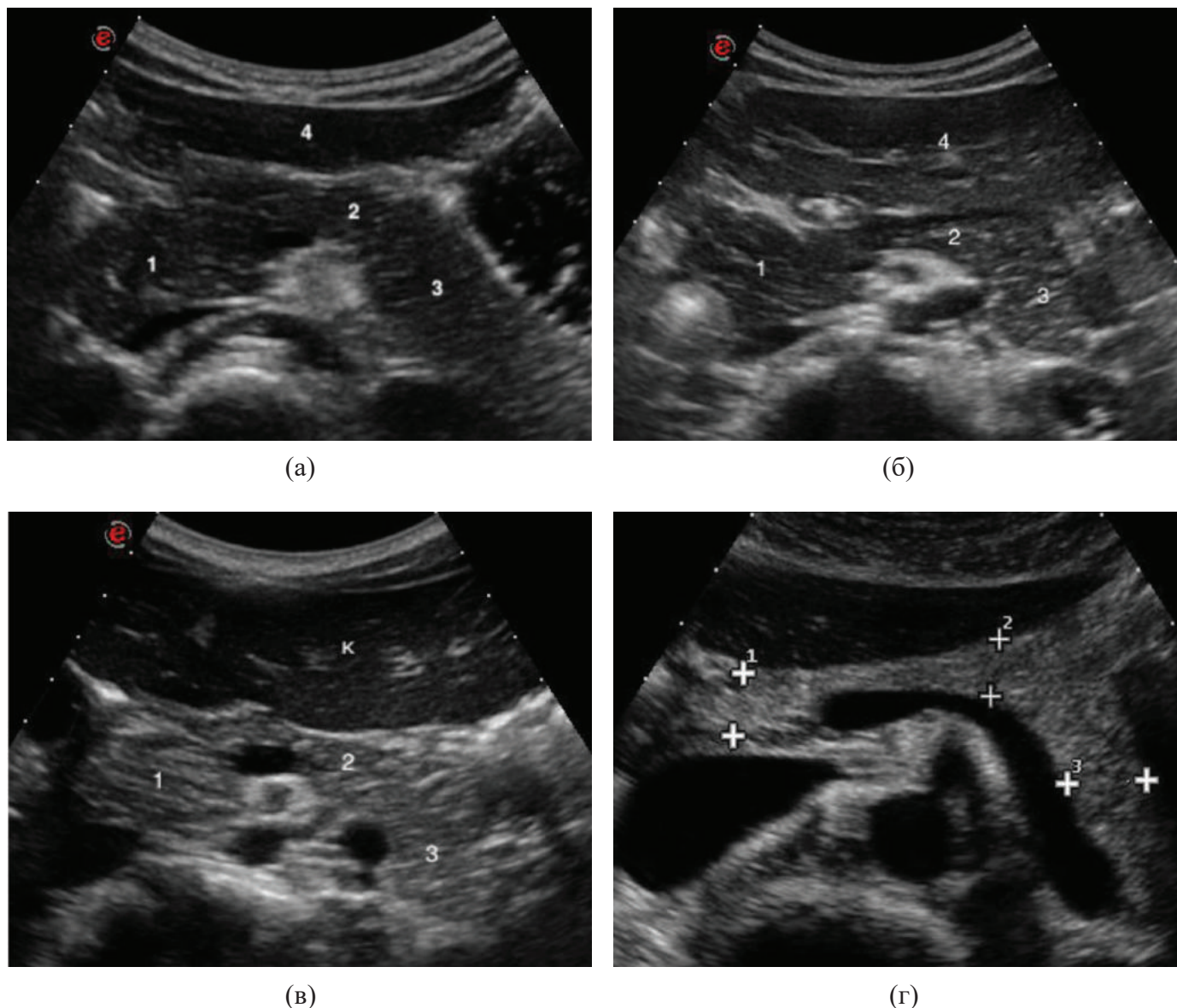


Рис. 2. Ехографічні типи стану ПЗ: а – тканина залози незміненої ехогенності, б – тканина залози незміненої ехогенності з лінійними гіперехогенними структурами, в – тканина залози помірно нерівномірно підвищеної ехогенності, г – тканина залози помірно рівномірно підвищеної ехогенності; 1 – голівка ПЗ, 2 – тіло, 3 – хвіст, 4 – печінка.

готривалій дії патологічних чинників виникає ехосимптоматика незначного набряку ПЗ зі збереженням залозистої тканини, тому ехогенність паренхіми залишається звичайною або дещо зниженою. При цьому покращується візуалізація стромальних елементів – судини, дрібні протоки, міждолькові сполучнотканинні перемички (лінійні гіперехогенні утворення, які потрапили в ехографічний пошаровий зріз). При зворотньому розвитку набряку паренхіма стає дифузно однорідною і має відповідну ультразвукову картину – нерівномірне незначне або помірно підвищення ехогенності. Ці зміни можна

віднести до реактивних станів, які носять транзиторний характер [2, 4].

Результати та їх обговорення

У дослідженні у хворих з РБ і БА були виявлені наступні ехографічні зміни з боку ПЗ: помірне дифузне або часткове збільшення розмірів (голівки, хвоста), дифузні зміни паренхіми залози у вигляді підвищення ехогенності рівномірного або нерівномірного характеру за рахунок чергування ізо- і гіперехогенних ділянок. У всіх гру-

пах обстежених дітей спостерігалась рівність і чіткість контурів залози, однорідність структури і незмінена вірсунгова протока.

При проведенні ехографічного обстеження ПЗ зміни стосувались розмірів залози та структури паренхіми. Так, дифузне збільшення розмірів ПЗ зустрічалось у 28,1 % дітей з БА та у 48,1 % дітей з РБ (в контрольній групі у 3,2 % дітей, $p < 0,01$). Отримані результати пояснюються тим, що у дітей всі алергічні захворювання, захворювання шлунково-кишкового тракту (гастродуоденіти, коліти, дисбактеріоз різної етіології), респіраторні інфекції, що супроводжуються інтоксикаційним синдромом, а також прийом деяких лікарських засобів (анальгетики, антибіотики, гормональні препарати) можуть призводити до зміни ехографічних розмірів ПЗ. Отримані результати співпадають із даними літератури [4].

Аналіз даних ехографічної оцінки стану тканини ПЗ у дітей з БА та РБ дозволив розподілити структурні зміни наступним чином: тканина залози середньої рівномірної ехогенності (відповідає нормі), тканина залози середньої ехогенності з лінійними гіперехогенними структурами, тканина залози помірно нерівномірно підвищеної ехогенності, тканина залози помірно рівномірно підвищеної ехогенності. Так, у дітей з бронхіальною астмою та рецидивуючим бронхітом найчастіше зустрічався тип тканини незміненої ехогенності з гіперехогенними лінійними структурами – при БА у 61,4 % дітей, при РБ у 59,6 % дітей (22,6 % у дітей групи контролю, $p < 0,01$). Тканина залози помірно нерівномірно підвищеної ехогенності визначалась у 8,8 % дітей з БА та 15,4 % дітей з РБ (3,2 % у дітей групи контролю, різниця вірогідна в порівнянні з групою ді-

тей хворих на РБ, $p < 0,05$). На нашу думку, тип тканини незміненої ехогенності з гіперехогенними лінійними структурами, тип тканини залози помірно нерівномірно підвищеної ехогенності відображають реактивні зміни тканини залози, що в клінічній практиці відповідає діагнозу реактивний панкреатит, або «вторинний» панкреатит. Більш суттєві зміни тканини у вигляді помірно рівномірно підвищеної ехогенності спостерігались у 12 (21,1 %) дітей з БА та 8 (15,4 %) дітей з РБ. Помірне рівномірне підвищення ехогенності є ехографічною ознакою панкреатиту і може супроводжуватись ознаками екзокринної та ендокринної недостатності ПЗ [6,9], що клінічно відповідає хронічному панкреатиту [2, 4].

Структурні типи ехографічної оцінки стану тканини ПЗ у дітей з БА та РБ представлено на діаграмах (рис. 3).

Результати вивчення стану ПЗ у дітей з різною тривалістю хвороби вказують на наявність прямої залежності ехографічної характеристики стану тканини органу від тривалості захворювання на БА та РБ. Виявлено, що дифузне збільшення ПЗ зустрічалось достовірно частіше у дітей, які хворіють на рецидивуючі захворювання респіраторного тракту більше 3 років (42,9 % і 60,7 % при БА та РБ, відповідно), ніж у дітей, які хворіють менше 3 років (13,8 % і 33,3 % відповідно, $p < 0,05$). Але слід зауважити, що тривалість рецидивуючих захворювань респіраторного тракту не впливала на частоту реєстрації «реактивних» змін тканини ПЗ. Так, при БА незмінена ехогенність тканини з лінійними гіперехогенними структурами у дітей, які хворіли до 3 років, візуалізувалась у 62,1 %, а у дітей, які хворіли більше 3 років – у 60,7 %; при

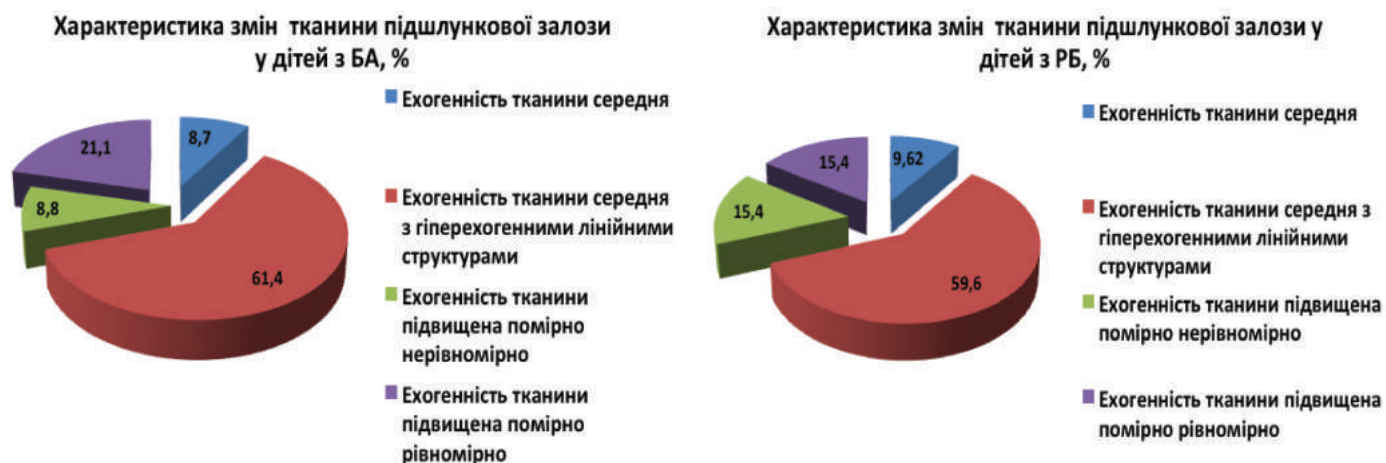


Рис. 3. Ехографічна оцінка стану тканини ПЗ у дітей з БА та РБ.

Ехографічний стан підшлункової залози

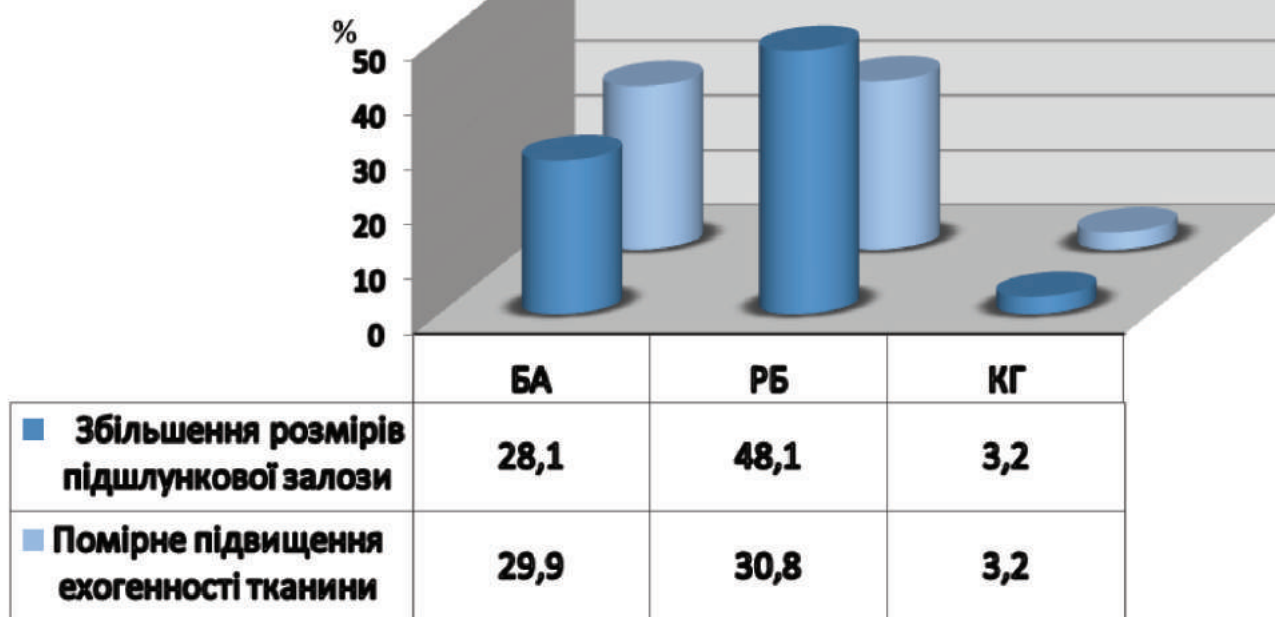


Рис. 4. Залежність ехографічних показників стану ПЗ від нозології.

РБ – у 66,7 % і 53,6 % дітей відповідно. Помірне нерівномірне підвищення ехогенності відмічалось у дітей з БА тривалістю до 3 років у 6,9 % і у 10,7 % пацієнтів, які хворіють більше 3 років ($p>0,05$); при РБ – у 12,5 % і 17,9 % дітей, відповідно ($p>0,05$). Звертає на себе увагу той факт, що частота виявлення більш суттєвих змін у вигляді помірного підвищення ехогенності тканини зростала зі збільшенням тривалості захворювання. Частота виявлення помірного рівномірного підвищення ехогенності при БА з тривалістю до 3 років становила 17,2 %, а в разі тривалості більше 3 років зростала до 25 % ($p>0,05$); при РБ – 4,2 % і 25 %, відповідно ($p<0,05$). Таким чином, тривалість захворювання впливає на частоту виявлення дифузного збільшення ПЗ та частоту виявлення помірних змін тканини, які є перехідними у формуванні хронічного панкреатиту.

Графічна характеристика ультразвукової картини ПЗ в залежності від нозології і тривалості захворювання представлена на рисунку 4.

Таким чином, визначено пряму залежність ехографічного стану тканини ПЗ від тривалості захворювання на БА та РБ: дифузне збільшення органу та підвищення його ехогенності реєструвалося вірогідно частіше у пацієнтів з тер-

міном захворювання більше 3 років ($p<0,05$). Ці особливості мають враховуватися при оцінці не лише клінічних проявів захворювання у дітей, але й при виборі методів подальшого лікування.

Висновки

Проведені дослідження показали, що у 21 % дітей з БА та 15 % дітей з РБ реєструються ехографічні зміни структури ПЗ (збільшення розмірів органу та підвищення ехогенності тканини).

Доведено, що тривалість захворювання достовірно впливає на частоту виявлення дифузного збільшення та частоту проявів помірних змін у тканині ПЗ, які можуть бути перехідною ознакою у формуванні хронічного панкреатиту.

Література

1. Баранова М. В. Клинико-функциональная характеристика поджелудочной железы у больных хронической обструктивной болезнью легких : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня

канд. мед. наук: спец. 14.00.05. «Внутренние болезни» / М. Ф. Баранова. – Москва, 2008. – 20 с.

2. Васильев А. Ю. Лучевая диагностика в педиатрии. Национальное руководство / А. Ю. Васильев – [1]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 368 с.

3. Винокурова Л. В. Клинико-патогенетические механизмы развития внешне- и внутри-секреторной недостаточности при хроническом панкреатите : автореф. дис. на соискание уч. степени докт. мед. наук / Л. В. Винокурова. – М., 2009. – 42 с.

4. Детская ультразвуковая диагностика. Гастроэнтерология / [Пыков М. И., Ватолин К. В., Быкова Ю. К. и др.]; под ред. М. И. Пыкова. – [1]. – М.: Видар-М., 2014. – 256 с.

5. Коровина Н. А. Диагностика и коррекция внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, №1. – С. 64-69.

6. Маев И. В. Болезни поджелудочной железы / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. – [1] – М.: ОАО «Медицина», Изд-во «Шико», 2008. – Т. 2. – 560 с.

7. Минушкин О. Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения / О. Н. Минушкин // Consilium medicum. – 2002. – №1. – С.23-26.

8. Пыков М. И. Практическое значение динамического исследования моторной функции желчного пузыря у детей / М. И. Пыков // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 6. – С. 87-90.

9. Современные методы исследования и медикаментозная коррекция нарушений внешнесекреторной функции поджелудочной железы при хроническом панкреатите / Дроздов В. Н., Винокурова Л. В., Невмержитский В. И. [и др.] // Лечащий врач. – 2009. – №7. – С. 10-13.

10. Abu-El-Haija M. Management of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: A Clinical Report From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee / M. Abu-El-Haija, S. Kumar, J. A. Quiros // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2018. – Vol. 66(1). – P. 159-176.

11. Czako L. Diagnostic value of fecal elastase test in pancreatic exocrine deficiency / L. Czako, T. Takacs, G. Farkas // J. Orv Hetil. – 1999. – Vol. 140 (34). – P. 1887-1890.

12. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and

meta-analysis / Y. Issa, M. A. Kempeneers, H. C. van Santvoort [et al.]. – EurRadiol. 2017. – Vol. 27(9). – P. 3820-3844.

13. Domingues-Minoz J. E. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / ed. by J. E. Domingues-Minoz. – Blackwell Publishing, 2005. – 324 p.

14. Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency / S. Naruse, H. Ishiguro, S. B. Ko [et al.]. – J Gastroenterol. 2006. – Vol. 41(9). – P. 901-908.

15. Nandhakumar N. Interpretations: How to use faecal elastase testing / N Nandhakumar, M. R. Green // Arch Dis Child Educ Pract Ed. – 2010. – Vol. 95(4). – P. 119-123.

16. Normal pancreatic parenchymal thickness by CT in healthy children / A. T. Trout, K. Preet-Singh, C. G. Anton [et al.] // PediatrRadiol. – 2018. – Vol. 48(11). – P. 1600-1605.

17. Pancreatic disorders in children: New clues on the horizon / C. Della Corte, S. Faraci, F. Majo [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2018. – Vol. 50(9). – P. 886-893.

18. Pediatric pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group / A. Párnicsky, L. Czako, Z. Dubravcsik [et al.] // OrvHetil. – 2015. – Vol. 156(8). – P. 308-325.

19. Sonographic pancreas echogenicity in cystic fibrosis compared to exocrine pancreatic function and pancreas fat content at Dixon-MRI / T. Engjom, G. Kavaliauskiene, E. Tjora [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 13(7):e0201019.

ОСОБЛИВОСТІ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ СТРУКТУРИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ І РЕЦИДИВУЮЧОМУ БРОНХІТІ У ДІТЕЙ

Т.А. Грідіна, Б.А. Тарасюк,
І.С. Лук'янова, О.В. Головченко

Мета дослідження – розробити ранні ехографічні ознаки ушкодження ПЗ у дітей з бронхіальною астмою (БА) та рецидивуючим бронхітом (РБ).

Обстежено 140 дітей віком від 5 до 18 років. 57 пацієнтів з БА, 52 – з РБ. Контрольна група – 31 пацієнт. Застосовувалися ультразвукові датчики 3,5-12 МГц.

Дифузне збільшення розмірів ПЗ зустрічалось у 28,1 % дітей з БА та у 48,1 % дітей з РБ

(в контрольной группе – у 3,2 % детей, $p < 0,01$). У детей с БА та РБ зустрічався тип тканини незміненої ехогенності з гіперехогенними лінійними структурами при БА у 61,4 % дітей, при РБ – у 59,6 % дітей (22,6 % – у дітей групи контролю, $p < 0,01$). Тканина помірно нерівномірно підвищеної ехогенності була у 8,8% дітей з БА та у 15,4 % дітей з РБ (3,2 % у дітей групи контролю) ($p < 0,05$). Помірно рівномірно підвищена ехогенність спостерігались у 12 (21,1 %) дітей з БА та у 8 (15,4 %) дітей з РБ. У 21 % дітей з БА та у 15 % дітей з РБ були ехографічні зміни структури ПЗ (збільшення розмірів органа та підвищення ехогенності тканини).

Тривалість захворювання достовірно впливає на частоту виявлення дифузного збільшення та частоту проявів помірних змін у тканині ПЗ, які можуть бути перехідною ознакою у формуванні хронічного панкреатиту.

ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ СТРУКТУРЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ БРОНХИТЕ У ДЕТЕЙ

*Т.А. Грыдина, Б.А. Тарасюк,
И.С. Лукьянова,
О.В. Головченко*

Цель исследования – разработать ранние эхографические признаки повреждения ПЖ у детей с бронхиальной астмой (БА) и рецидивирующим бронхитом (РБ).

Обследовано 140 детей в возрасте от 5 до 18 лет. 57 пациентов с БА, 52 – с РБ. Контрольная группа – 31 пациент. Применялись ультразвуковые датчики 3,5-12 МГц.

Диффузное увеличение размеров ПЖ встречалось у 28,1 % детей с БА и у 48,1 % детей с РБ (в контрольной группе – у 3,2 % детей, $p < 0,01$). У детей с БА и РБ встречался тип неизменной эхогенности ткани органа с гиперехогенным линейными структурами – при БА у 61,4 % детей, при РБ – у 59,6 % детей (22,6 % у детей группы контроля, $p < 0,01$). Ткань умеренно с неравномерно повышенной эхогенностью была у 8,8 % детей с БА и у 15,4 % детей с РБ (3,2 % у детей группы контроля) ($p < 0,05$). Умеренно равномерно повышенная эхогенность наблюдались у 12 (21,1 %) детей с БА и у 8 (15,4 %) детей с РБ.

У 21 % детей с БА и у 15 % детей с РБ были эхографические изменения структуры ПЖ (увеличение размеров органа и повышение эхогенности ткани).

Продолжительность заболевания достоверно влияла на частоту выявления диффузного увеличения и частоту проявлений умеренных изменений в ткани ПЖ, которые могут быть переходным признаком формирования хронического панкреатита.

PECULIARITIES OF THE PANCREAS ULTRASONIC STRUCTURE AT BRONCHIAL ASTHMA AND RECURRENT BRONCHITIS IN CHILDREN

*T.A. Grydina, B.A. Tarasyuk,
I.S. Lukianova,
O.V. Golovchenko*

The purpose of the study was to develop early echographic signs of pancreas damage in children with bronchial asthma (BA) and recurrent bronchitis (RB).

140 children aged 5 to 18 were examined. 57 patients with BA, 52 – with RB. Control group – 31 patients. Ultrasound probes 3.5-12 MHz were applied.

Diffused increase in the size of pancreas tissue was found in 28,1 % of children with BA and in 48,1 % of children with RB (in the control group in 3,2 % of children, $p < 0,01$). In children with BA and RB there was a type of tissue unchanged echogenicity with hyperhegenic linear structures – with BA in 61,4 % of children, with RB in 59,6 % of children (22,6 % in children of control group, $p < 0,01$). The tissue of moderately elevated echogenicity was found in 8,8 % of children with BA and in 15,4 % of children with RB (3,2 % in children of control group) ($p < 0,05$). Moderately elevated echogenicity was observed in 12 (21,1 %) children with BA and in 8 (15,4 %) children with RB. In 21 % of children with BA and in 15 % of children with RB there were echographic changes in the structure of the pancreas tissue (increased body size and echogenicity of the tissue).

The severity of the disease significantly affects the frequency of the diffuse increase and the frequency of manifestations of moderate changes in the pancreatic tissue that may be a transient feature of chronic pancreatitis formation.

Можливості ультразвукової діагностики у виявленні і моніторингу аритмій плода

Н.В. Лозинська

Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, Львів

Розлади ритму – найчастіша патологічна знахідка з боку серцево-судинної системи плода [1, 8, 9]. Сучасна система спостереження за вагітними жінками і широке використання різних методик моніторингу в акушерській практиці сприяють виявленню аритмій на різних термінах вагітності. Прогноз вагітності залежить від багатьох чинників, а саме, від терміну вагітності на час виявлення аритмії плода, характеристики аритмії, супутньої серцевої чи несерцевої патології та тяжкості зумовлених нею гемодинамічних ускладнень. Тому чільне місце посідають коректна діагностика аритмії плода, оцінювання її гемодинамічних наслідків і моніторинг стану плода [2, 3, 6].

Однак питання диференційної діагностики розладів ритму серця плода, впливу різних типів аритмій на перебіг вагітності, прогностичне значення аритмій, алгоритми ведення вагітності й можливості медикаментозної корекції аритмій у пренатальному періоді досі вивчені недостатньо.

Мета дослідження – удосконалити ультразвукову диференційну діагностику аритмій плода та спричинених ними ускладнень, визначити клінічне та прогностичне значення різних типів аритмій плода й розробити алгоритми динамічного спостереження за плодами з різними типами аритмій, що необхідно для оптимізації ведення вагітностей.

Матеріал і методи дослідження

Проаналізовано 2073 ультразвукові обстеження серця плода (УОСП), здійснені у навчально-діагностичному ультразвуковому центрі «Сі-мекс-Соно» (м. Львів) з квітня 1996 р. по липень 2016 р. і виявлено 213 випадків аритмій плода.

Усі обстеження проводили за загальним протоколом. Оцінка анатомії серця плода базувалася на сегментарному аналізі [6]. Оцінку ритму проводили шляхом реконструкції ЕГК плода, що полягало в реєстрації скорочень передсердь і шлуночків за допомогою ультразвукових методик: одновимірної ехокардіографії (М-спосіб), ім-

пульсної доплерографії (ІД), тканинної доплерографії (ТД) і передбачало визначення частоти скорочень серця (ЧСС), атріовентрикулярного співвідношення (АВС), тривалості й співвідношення інтервалів серцевого циклу – атріовентрикулярного інтервалу (АВІ) та вентрикулоатріального інтервалу (ВАІ) [4,5,7,10].

Для проведення статистичної обробки отриманих результатів усіх вагітних розподілили на групи: за віком (А-Е) і за терміном вагітності (1-5). Усі аритмії поділили на основні групи: I – нерегулярний ритм (НР), II – брадиаритмії (БА), III – тахіаритмії (ТА), в кожній групі виокремили підгрупи, відповідно до типів виявлених аритмій. Також аритмії поділили за тривалістю і клінічним значенням. Для комплексної оцінки тяжкості гемодинамічних ускладнень (ГУ) була розроблена шкала оцінювання. Базуючись на ній, провели поділ аритмії на підгрупи (А-Д) залежно від тяжкості виявлених ускладнень у плодів і визначали тактику ведення вагітності. Прогностичне значення аритмії плода оцінювали, враховуючи тип і тривалість аритмії, її ускладнення, а також термін вагітності та наявність вроджених вад серця (ВВС).

На основі зібраного матеріалу створили комп'ютерні бази даних, які опрацьовували за допомогою пакета програм STATISTICA for WINDOWS 5.0 (StatSoft, USA, 1998). Використовували описову статистику, кореляційний і параметричний аналіз. Для статистичної обробки отриманих результатів застосовували загальноприйняті в медицині методи варіаційної статистики. З метою оцінювання частоти якісних показників використовували точний критерій Фішер або критерій χ^2 . Відмінності вважали значущими, якщо ймовірність помилки була менше 5 % ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення

Результати статистичного аналізу свідчать, що ймовірність виникнення аритмій серця плода найнижча у жінок віком понад 30 років ($p < 0,0003$). Загальна частота аритмій плода до 20-го

і після 35-го тижня гестації істотно вища ніж у інші періоди, а з 26-го по 30-й тиждень гестації вона найнижча ($p < 0,01$).

За весь період дослідження виявили 528 ВВС, або 25,5 % кількості обстежених. У 28 випадках аритмії плода поєднувалися з ВВС, що становить 1,35 % загальної кількості обстежених і 13,1 % серед плодів із порушеннями ритму.

Результати дослідження щодо тривалості, клінічного значення, ступеня тяжкості ГУ, кількості ВВС по кожній групі аритмій плода представлено в таблиці.

Медикаментозне лікування у пренатальному періоді призначали у 19 випадках (8,9 % усіх аритмій): 16 – у групі ТА, 2 – у групі БА, 1 – у групі НР. Ефективність пренатальної медикаментозної терапії ТА плода, за нашими даними, сягнула 62,5 %: у 56,3 % зафіксовано позитивний ефект призначеного лікування до пологів, а у 6,2 % – після народження дитини.

Проведення передчасних пологів кесарським розтином за клінічними показаннями рекомендували у 9 випадках (4,2 % кількості аритмій): 7 – із групи ТА по 1 – з БА і НР. Ще в одному випадку передчасні пологи були проведені через відмову вагітної від лікування з приводу ТА плода.

За час дослідження зафіксовано 5 випадків перинатальних втрат, що становить 2,3 % кількості плодів з аритміями: 0,7 % – у групі НР, 4,4 % – від БА, 8 % – від ТА. Два випадки завмирання вагітності: у групі НР на 20-му тижні за поєднання аритмії зі складною ВВС та множинною несерцевою па-

тологією; та у групі БА (20 тижнів) за поєднання складної ВВС із низькою ЧСС плода (менше 50 уд./хв), що ускладнилося асцитом. У одному випадку ТА в поєднанні зі складною ВВС серця плода проведено переривання вагітності до 21 тижня. Зафіксовано два випадки передчасних пологів: ТА плода зі значними ГУ на 29-му тижні вагітності та у разі АВБ ІІІ з низькою частотою скорочень шлуночків і складною ВВС на 28-му тижні.

За результати дослідження розробили алгоритми перинатальної тактики ведення вагітностей залежно від клінічного та прогностичного значення виявленої аритмії плода (рис. 1).

Нерегулярний ритм. Ознаками нерегулярного ритму плода є неритмічні скорочення серця з частотою 100–180 уд./хв. Диференційну ультразвукову діагностику (УЗД) різних типів НР проводили, оцінюючи АВС з використанням М-способу, ІД чи ТД за алгоритмом (рис. 2).

Діагностовано 143 випадки НР плода, з них 132 (92,3 %) – передсердна екстрасистолія (ПЕ), з яких 16 (12,1 %) були блоковані, 5 (3,5 %) – синусова аритмія (СА), 6 (4,2 %) – шлуночкова екстрасистолія (ШЕ).

З'ясовано, що ймовірність виникнення НР плода найнижча у жінок віком понад 30 років ($p < 0,0003$). Частота НР до 20-го і після 35-го тижня гестації істотно вища за інші періоди, а з 26-го по 30-й тиждень – найнижча ($p < 0,01$).

У випадках тривалої блокованої передсердної екстрасистолії (БПЕ) (бі-, три-, квадригемінії), що спричиняло значне зниження частоти скорочень

Таблиця.

Характеристика основних груп аритмій.

Категорії	Нерегулярний ритм		Брадиаритмії		Тахіаритмії	
	кількість	відсоток	кількість	відсоток	кількість	відсоток
Тривалість						
інтермітуючі	91	63,6 %	20	44,4 %	1	4 %
персистуючі	52	36,4 %	25	55,6 %	24	96 %
Клінічне значення						
доброякісні	96	67,1 %	26	57,8 %	3	12 %
перехідні	47	32,9 %	14	31,1 %	1	4 %
злаякісні	0	0,0 %	5	11,1 %	21	84 %
Гемодинамічні наслідки						
підгрупа А	141	98,6 %	38	84,4 %	12	48 %
підгрупа В	1	0,7 %	2	4,4 %	1	4 %
підгрупа С	1	0,7 %	1	2,2 %	2	8 %
підгрупа D	0	0 %	4	9 %	10	40 %
Поєднання з ВВС	11	7,7 %	16	35,5 %	1	4 %
Всього	143	100%	45	100%	25	100%

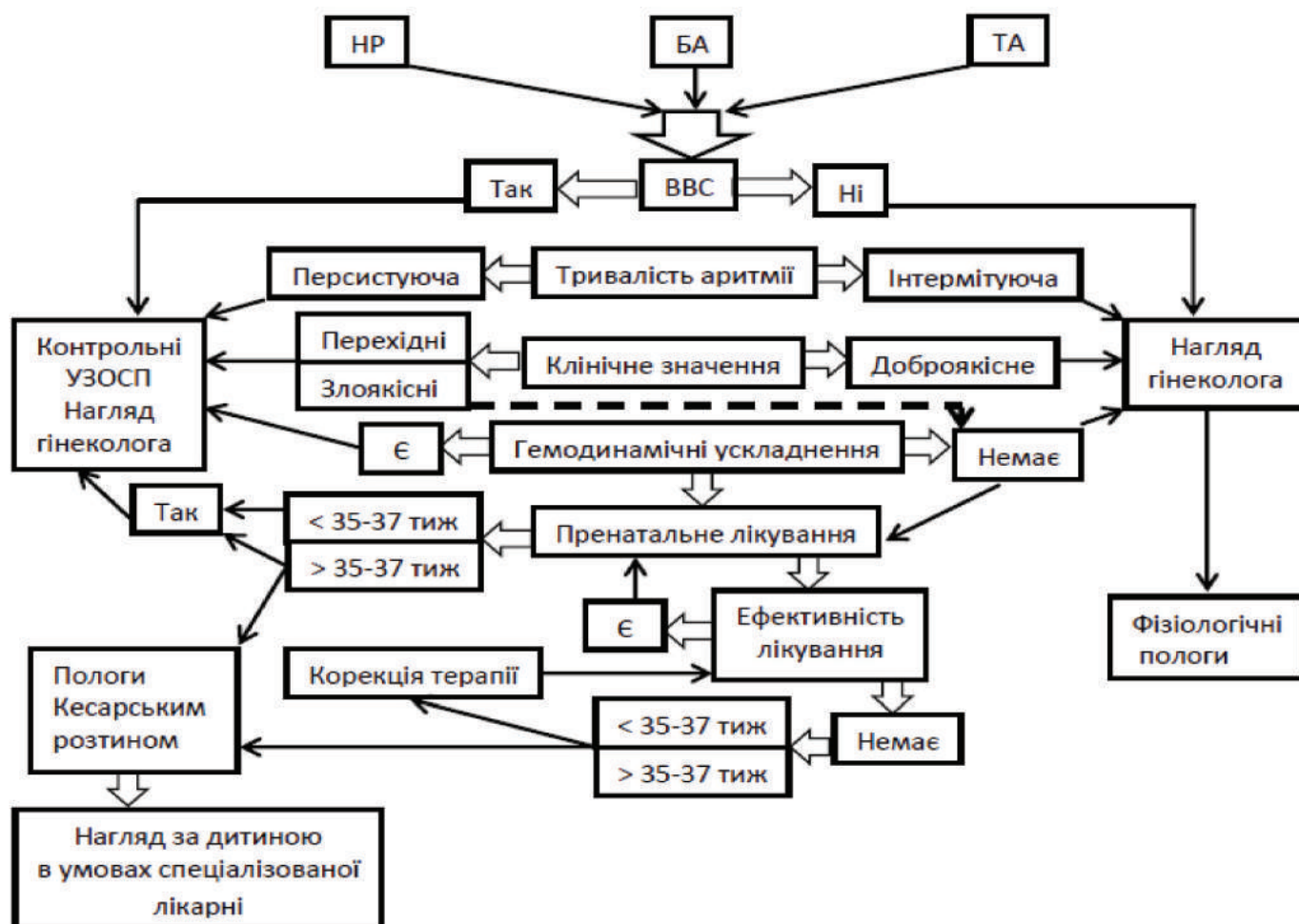


Рис. 1. Алгоритм перинатальної тактики ведення вагітності з аритміями плоду.

шлуночків серця плода (приблизно 2 % НР), проводили диференційну діагностику з АВБ II (рис. 3).

Гемодинамічні ускладнення виявлено у двох плодів із цієї групи. В одному випадку на 39-му тижні вагітності на фоні надшлуночкової бігемії зафіксували значні ГУ, що, було наслідком аритмогенної кардіоміопатії внаслідок пароксизмальної надшлуночкової тахікардії плода; аритмія та її ускладнення зникли відразу після народження дитини без будь-якого лікування, а нових епізодів аритмії під час постнатального спостереження не діагностовано. В іншому випадку на 33-му тижні гестації діагностували коарктацію аорти у плода, що супроводжувалося дилатацією, гіпертрофією стінок і зниженням скоротливої здатності правого шлуночка; однак основною причиною цих порушень, на нашу думку, була вада серця, а не аритмія.

Медикаментозне лікування у пренатальному періоді в цій групі призначали один раз і воно було ефективним.

Результати дослідження, наведені в таблиці свідчать, що НР прогностично незагрозлива група

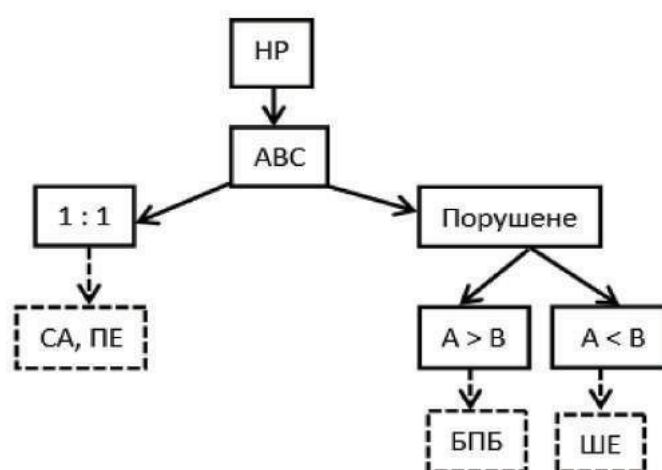


Рис. 2. Алгоритм диференційної ультразвукової діагностики нерегулярного ритму плоду. НР – нерегулярний ритм, А – скорочення передсердь, В – скорочення шлуночків, АВС – атріовентрикулярне співвідношення, СА – синусова аритмія, ПЕ – передсердна екстрасистоля, БПБ – блокована передсердна бігемія, ШЕ – шлуночкові екстрасистоля.

аритмій плода, що підтверджується переважанням короткотривалих (63,6 %) і доброякісних (67,1 %) форм, відсутністю порушень гемодинаміки (98,6 %, $p < 0,00001$), і це чітко прослідковується в порівнянні з іншими типами аритмій ($p < 0,002$).

У більшості випадків НР минає спонтанно ще до пологів або відразу після народження дитини, тому не вимагає додаткових УОСП чи лікування у пренатальному періоді. А перинатальна тактика ведення вагітностей у разі виявлення НР плода переважно не відрізняється від ведення неускладнених вагітностей. Окремі види порушень цієї групи вимагають проведення диференційної діагностики із більш загрозливими аритміями (АВБ) чи контролю за ритмом серця плода через можливість виникнення ТА. НР переважно виявляють у структурно нормальному серці плода. У випадках поєднання аритмії з ВВС можуть виникати ускладнення, тому необхідно проводити контрольні УЗОСП, щоб стежити за станом плода. Пологи в неускладнених випадках слід проводити природним шляхом. За наявності ГУ підхід до пологів та потребу спостереження за дитиною після народження слід визначати індивідуально, відповідно до клінічної ситуації (рис. 1).

Брадиаритмії. Діагностичним критерієм БА плода є ЧСС менше 100 уд./хв, а причиною – сповільнення ЧСС, порушення атріовентрикулярної провідності чи їх комбінація.

Діагностовано 45 випадків БА плода, що становить 2,2 % кількості обстежених і 21 % усіх аритмій. Із них 20 (44,4 %) випадків БА зумовлені короткими періодами брадикардії (ПБ), 9 (20 %) – синусової брадикардії (СБ), 9 (20 %) випадків атріовентрикулярної блокади III ступеня (АВБ III), 5 (11,2 %) – блокованої передсердної бігемінії (БПБ) і 2 (4,4 %) – атріовентрикулярної блокади II ступеня (АВБ II).

Диференційну УЗД різних типів БА проводили, оцінюючи АВС та АВІ з використанням М-способу, ІД чи ТД за алгоритмом (рис. 3).

Статистично вірогідної закономірності між частотою БА плода і віком вагітних не виявлено. Зафіксовано зниження частоти БА із розвитком плода, різниця істотна до і після 30 тижнів гестації ($p < 0,05$).

У 16 плодів (35,5 %) із II групи аритмія поєднувалася з ВВС (5 – із АВБ III, 5 – із СБ, 5 – з ПБ, 1 – з БПБ), 12 з яких були складними ($p < 0,003$).

Клінічний перебіг усіх випадків цієї групи аритмій плода за відсутності ВВС був доброякісним, включаючи чотири випадки ізольованої АВБ III (44,4 %). В одному неускладненому випадку ізольованої АВБ III (30 тижнів), порушення провідності підтверджено після народження. Дитині тепер 14 років, перебуває під наглядом кардіолога з регулярним ЕКГ- та ЕхоКГ-контролем; лікування не призначали через стабільну гемодинаміку завдяки достатній (понад 60 уд./хв)

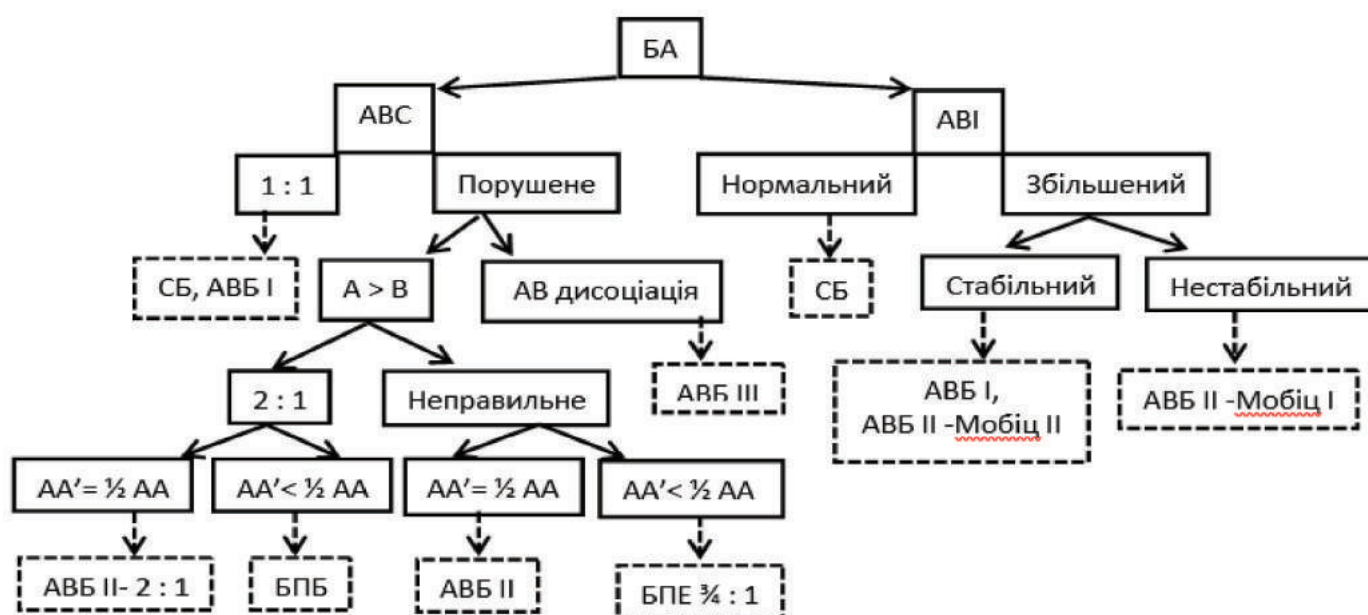


Рис. 3. Алгоритм диференційної ультразвукової діагностики брадиаритмій плода. БА – брадиаритмії. А – скорочення передсердь, В – скорочення шлуночків, АВС – атріовентрикулярне співвідношення, АВІ – атріовентрикулярний інтервал, АА – відстань між неблокованими скороченнями передсердь, АА' – відстань між блокованим та неблокованим скороченням передсердь, СБ – синусова брадикардія, АВБ I–III – атріовентрикулярна блокада I–III ступенів, БПБ – блокована передсердна бігемінія, БПБЕ – блокована передсердна екстрасистоля.

частоті скорочень шлуночків зі збереженою скоротливою здатністю.

Встановлено, що погіршення прогнозу, у плодів із БА, пов'язано із виникненням аритмії на ранніх термінах вагітності, низькою (< 55 уд./хв) частотою скорочень шлуночків та поєднанням з ВВС. Саме це спричинило два летальні випадки із п'яти зафіксованих у дослідженні.

Гемодинамічні ускладнення діагностовано у 7 плодів, в 5 випадках – аритмія, а саме: АВБ ІІІ (2) і СБ (3), поєднувалася з ВВС.

Медикаментозне лікування у групі БА призначали двічі, однак відомостей щодо його ефективності у нас немає.

Ступінь АВБ може прогресувати у перинатальному періоді, тому моніторинг є необхідним. За результатами постнатальної динаміки двом дітям, у яких на 25-му і 34-му тижні гестації виявили АВБ ІІ, імплантували постійний електрокардіостимулятор з приводу АВБ ІІІ.

Результати дослідження свідчать, що БА – загрозлива група аритмій плода: у 55,6 % випадків аритмія довготривала, у 42,2 % – прогностично несприятлива, у 15,6 % – супроводжується ГУ, більшість із яких значні. БА часто поєднуються із ВВС, що значно погіршує прогноз вагітності (див. таблицю). За результатами статистичного аналізу БА плода – прогностично гірша група аритмій порівняно із групою НР ($p < 0,002$). Це підтверджено істотно вищою частотою кардіомегалії, дисфункції шлуночків і мітрального клапана ($p < 0,0001$). Порушення функції тристулкового клапана, ознаки

водянки плода і зміни кровоплину в судинах пуповини в цій групі діагностували частіше в порівнянні з іншими аритміями плода ($p < 0,05$).

На підставі наших даних підхід до ведення повинен визначатися такими чинниками, як тип аритмії, наявність ВВС, ЧСС, гестаційний віком плода і ступінь ГУ. В усіх випадках АВБ ІІІ чи за поєднання БА із ВВС слід проводити контрольні УЗОСП через високий ризик ускладнень. Частота обстежень визначається індивідуально, відповідно до клінічної ситуації. У неускладнених, прогностично доброякісних випадках БА плода (СБ, ПБ, БПБ) пологи проводити за акушерськими показаннями. За умови виявлення у плода АВБ ІІІ пологи слід планувати у спеціалізованих центрах, які забезпечують необхідну невідкладну допомогу новонародженим. У стабільних ситуаціях пологи слід проводити на 37-38 тижні вагітності, надаючи перевагу кесарському розтину. У критичних випадках рекомендуються передчасні пологи кесарським розтином, однак передчасні пологи до 32 тижнів вагітності підвищують ризик загибелі новонароджених. Після народження діти мають перебувати під наглядом кардіологів (рис. 1).

Тахіаритмії. Про ТА плода йдеться, якщо ЧСС перевищує 180 уд./хв, що є наслідком порушення формування електричного імпульсу чи його поширення, а також аномалій розвитку провідної системи серця плода.

Диференційна УЗД ТА плода проводили, оцінюючи ЧСС, АВС і співвідношення між АВІ та ВАІ, з використанням допоміжних ультразвукових методик за алгоритмом (рис. 4).

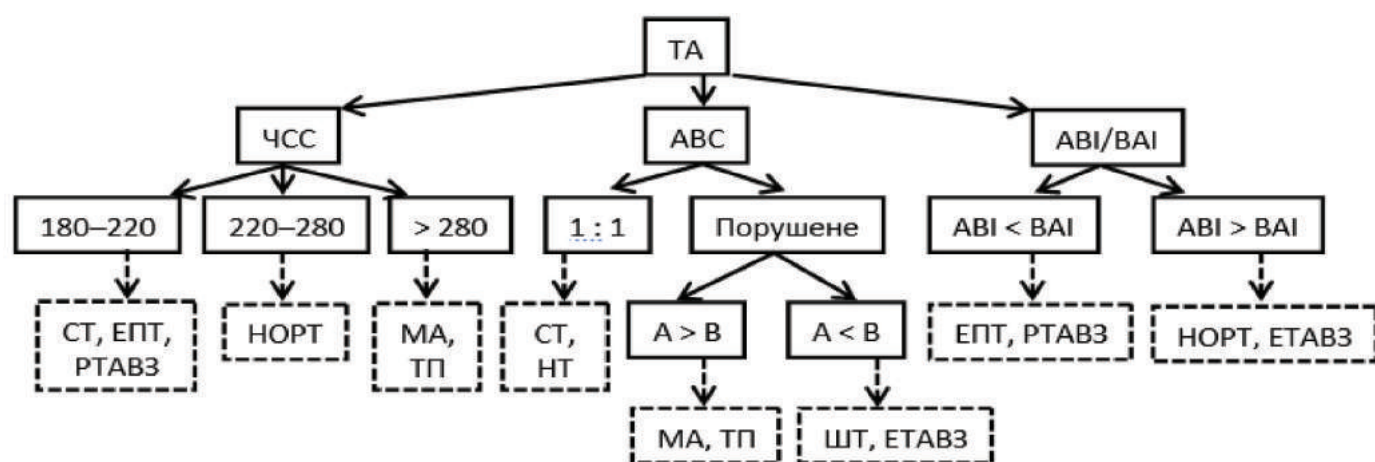


Рис. 4. Алгоритм диференційної ультразвукової діагностики тахіаритмії плода. ТА – тахіаритмії, А – скорочення передсердь, В – скорочення шлуночків, ЧСС – частота скорочень серця, АВС – атріовентрикулярне співвідношення, АВІ – атріовентрикулярний інтервал, ВАІ – вентрикулоатріальний інтервал, СТ – синусова тахікардія, ЕПТ – ектопічна передсердна тахікардія, РТАВЗ – реципрокна тахікардія з атріовентрикулярного з'єднання, НОРТ – надшлуночкова ортодромна рієнтрі-тахікардія, МА – миготлива аритмія, ТП – тріпотіння передсердь, НТ – надшлуночкова тахікардія, ЕТАВЗ ектопічна тахікардія з атріовентрикулярного з'єднання, ШТ – шлуночкові тахікардія.

ТА виявилися нечисленною групою аритмій плода у нашому дослідженні. Діагностовано 25 випадків, або 1,2 % кількості обстежених і 11,7% кількості усіх виявлених аритмій плода. Із них 14 (56 %) випадків надшлуночкової ортодромної ріентрі-тахікардії (НОРТ), по 4 (16 %) – синусової тахікардії (СТ) і миготливої аритмії (МА), 2 (8 %) – ектопічної передсердної тахікардії (ЕКТ) і 1 – тріпотіння передсердь (ТП).

Зафіксовано зростання частоти ТА плода зі збільшенням віку плода: 84 % випадків діагностовано після 25-го тижня вагітності ($p < 0,0001$). Статистично вірогідної закономірності між частотою ТА плода і віком вагітних не виявлено.

З'ясовано, що у випадках ТА плода прогноз вагітності залежить від ЧСС, тривалості аритмії, терміну вагітності на час її виявлення, поєднанням з ВВС чи патологією міокарда.

Медикаментозне лікування призначали у більшості випадків (64 %) і довели його високу загальну ефективність (62,5 %). Однак відсоток ефективності пренатального лікування значно відрізняється у підгрупах ТА: 100 % у випадках СТ, 60 % у підгрупі НОРТ, 50 % для МА і 0 % у плодів з ЕПТ. За нашими спостереженнями, найефективнішим було застосування дигоксину в комбінації з верапамілом чи соталолом і монотерапія соталолом.

За результатами постнатальної динаміки зафіксовано нормалізацію серцевого ритму у більшості дітей із підгруп НОРТ, ТП, СТ та стійке утримання ЕПТ. В однієї дитини із групи НОРТ (7,1 %) після народження було діагностовано синдром WPW, з приводу чого проведено абляцію додаткових шляхів проведення.

Хоча ВВС у цій групі діагностували лише один раз, у 96 % випадків аритмія була тривалою, у 88 % – клінічно загрозливою, у 52 % – супроводжувалася ГУ, які в більшості (76,9 %) були значними (див. табл.). Результати статистичного аналізу свідчать, що частота ГУ значно вища, ніж у групі НР ($p < 0,002$) і близька до групи БА плода. Однак прогностично ТА є більш несприятливою групою аритмій плода, ніж БА ($p < 0,03$).

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що ТА є злоякісною групою аритмій плода, а тому необхідно здійснювати постійний нагляд за станом плода. В ускладнених випадках, залежно від терміну вагітності, слід застосовувати медикаментозне лікування

чи рекомендувати передчасні пологи кесарським розтином і подальше лікування дитини в спеціалізованій установі (рис. 1).

Висновки

Ультразвукове обстеження серця плода є ефективним методом диференційної діагностики аритмій плода і спричинених ними гемодинамічних ускладнень, а, також надійним способом здійснення моніторингу за станом плода. Перинатальна тактика ведення вагітностей визначається клінічним та прогностичним значенням виявленої аритмії плода.

Література

1. Бокерия Е. Л. Фетальные органические тахикардии: опыт лечения / Е. Л. Бокерия, Е. Д. Беспалова, О. Г. Суратова // *Анналы аритмологии* – 2011. – № 2. – С. 36-44.
2. Жук С. І. Оптимальні клініко-терапевтичні шляхи корекції фетальних аритмій / С. І. Жук, О. В. Марущак, Н. В. Пехньо // *Здоровье женщины* – 2015. – № 4. – С. 173-176.
3. Сафонова И. Н. Антенатальные эхографические особенности и перинатальные исходы различных вариантов нарушений сердечного ритма плода / И. Н. Сафонова // *Международный медицинский журнал*. – 2013. – № 4. – С. 82-88.
4. Assessment of fetal atrioventricular time intervals by tissue Doppler and pulse Doppler echocardiography: normal values and correlation with fetal echocardiography / M. Nii, R. M. Hamilton, L. Fenwick [et al.] // *Heart*. – 2006. – Vol. 92. – P. 1831-1837.
5. Diagnosis and treatment of fetal arrhythmia / A. Wacker-Gussmann, J. F. Strasburger, B. F. Cuneo, R. T. Wakai // *Am J Perinatol* – 2014. – Vol. 31(7). – P. 617-628.
6. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association / M. T. Donofrio, A. J. Moon-Grady, L. K. Hornberger [et al.] // *Circulation* – 2014. – Vol. 129(21). P. – 2183-2242.
7. Levine J. C. Overview of the general approach to diagnosis and treatment of fetal cardiac arrhythmias / J. C. Levine, M. E. Alexander // *UpToDate*. Literature review current through: Jun 2017.

8. Perinatal management and long-term cardiac outcome in fetal arrhythmia / N. D. Nahuriya, N. A. Bloma, E. Loprioreb [et al.] // Early Human Development – 2011. – Vol. 87(2) – P. 83-87.

9. Sonesson S. E. Hemodynamics in fetal arrhythmia / S. E. Sonesson, G. Acharya // Asta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica – 2016. – Vol. 95. – P. 679-709.

10. Tutschec B. Pulsed-wave tissue Doppler echocardiography for the analysis of the fetal cardiac arrhythmias/ B. Tutschec, K. G. Schmidt// Ultrasound Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 38. – P. 406-412.

МОЖЛИВОСТІ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ДІАГНОСТИКИ У ВИЯВЛЕННІ І МОНІТОРИНГУ АРИТМІЙ ПЛОДА

Н.В. Лозинська

Представлено рішення важливої для променевої діагностики, акушерства, пренатальної і дитячої кардіології задачі, що полягає в удосконаленні ультразвукової диференційної діагностики порушень ритму серця плода та оцінки важкості гемодинамічних ускладнень з метою оптимізації ведення вагітностей.

За результати довготривалого дослідження визначено клінічне й прогностичне значення різних типів аритмій плода та, базуючись на цьому, створено алгоритм перинатальної тактики ведення вагітностей.

Проаналізовано можливості лікування різних типів аритмій плода та показано ефективність медикаментозного лікування тахіаритмій плода у пренатальному періоді.

Ключові слова: ультразвукова діагностика плода, серце плода, аритмії, нерегулярний ритм, брадиаритмії, тахіаритмії, гемодинамічні ускладнення.

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ В ВЫЯВЛЕНИИ И МОНИТОРИРОВАНИИ АРИТМИЙ ПЛОДА

Н.В. Лозинская

Предоставлено решение важной для лучевой диагностики, акушерства, пренатальной

и детской кардиологии задачи, которая заключается в усовершенствовании ультразвуковой дифференциальной диагностики нарушений ритма сердца плода и оценки тяжести гемодинамических осложнений с целью оптимизации ведения беременностей.

Основываясь на результатах длительного исследования, определено клиническое и прогностическое значение различных типов аритмий и разработаны алгоритм перинатальной тактики ведения беременности.

Проанализированы возможности лечения различных типов аритмий плода и, по результатам исследования, показана эффективность медикаментозного лечения тахиаритмий плода в пренатальном периоде.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика плода, сердце плода, аритмии, нерегулярный ритм, брадиаритмии, тахиаритмии, гемодинамические осложнения.

THE POSSIBILITIES OF ULTRASOUND DIAGNOSTICS IN THE DETECTION AND MONITORING OF FETAL ARRHYTHMIAS

N.V. Lozynska

The solution of an important problem for ultrasound differential diagnostic, obstetrics, prenatal and pediatric cardiology has been represented. It consists in improvement of ultrasound differential diagnosis of fetal heart rhythm disturbances and assessment of severity of hemodynamic complications for optimization of antenatal care.

According to the results of a long-term study, a clinical and prognostic value of different types of fetal arrhythmias has been determined and, depending on this, algorithms of perinatal tactics of the antenatal care have been prepared.

The evaluation of the treatment options for various types of the fetal arrhythmias have been carried out. According to the results of the study, the effectiveness of the drug treatment of the fetal tachyarrhythmias in the prenatal period has been shown.

Key words: ultrasound fetal diagnosis, fetal heart, arrhythmias, irregular rhythm, bradyarrhythmias, tachyarrhythmias, hemodynamic complications.

3D modeling and 3D printing technology for personalized models of pelvic bones and proximal femur malignant tumors for surgery planning and rehearsal

N.K. Ternovoy¹, O.V. Drobotun¹,
N.N. Kolotilov², V.F. Konovalenko¹,
I.M. Voyeykova¹, S.I. Vasilieva¹

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of NAS of Ukraine¹, Kyiv
SI "Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of NAMS of Ukraine²", Kyiv

The adequate planning of onco-orthopedic operations is one of the most important conditions for its successful conduction, excellent and good immediate and remote functional results, the patient's quality of life [1, 2]. Operations can vary considerably in volume, duration, concomitant blood loss, that largely depends on the tumor location, its size, surgeon's manual skills and ability to rebuild the surgery without loss of quality in accordance with the patient's anatomy personalized in detail on the diagnostic images [2-7]. The full implementation of these conditions is associated with the mastering of 3D modeling and 3D printing technologies of the personalized solid-state models of bone tumors [5-7, 9].

The purpose of the article is to present the experience of 3D modeling of pelvic and proximal femur malignant tumors application for surgery planning, rehearsal and manual skills improvement.

Material and investigation methods

In the department of tumor process monitoring and therapy design, diagnosis, treatment (tumor resection, endoprosthesis, bone grafting) were performed in 8 patients with benign and malignant bone tumors (Table 1). The control group was based on the analysis of archival case histories of 16 patients with similar diagnoses and treatment without modeling.

Patients were examined on Light Speed® VCT multi-detector tomograph (General Electric, USA).

The following 5-stage technology for creation 3D-model was developed and applied.

1 – MDCT with X-ray contrast of the patient's volume of interest (Fig. 1) with the compliance of the following requirements: slice thickness 0.5-1 mm, minimum collimation, minimum distance be-

Table 1.
The distribution of patients with bone tumors by nosological forms.

Nosological form	абс	%
Benign tumors	5	62,5
Giant cell bone tumor	2	25,0
Aneurismic bone cyst	1	12,5
Osteoblastoma	2	25,0
Malignant tumors	3	37,5
Osteogenic sarcoma	1	12,5
Periosteal osteosarcoma	1	12,5
Malignant giant cell tumor	1	12,5
Total	8	100,0

tween slices (ultrathin slices), maximum slice overlap (up to 50 %). Rules for files' writing to disk: only in DICOM format in axial projection and bone mode of the window; exclusion of multiplanar reconstructions; raw RAW files.

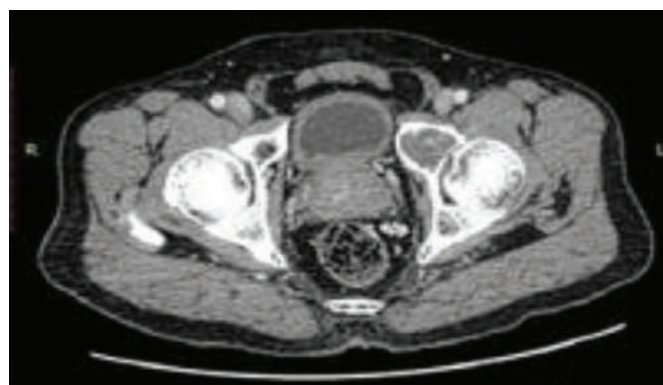


Fig. 1. *Diagnostic CT image.*

2 – processing of 2D images in DICOM format to improve their quality: enhanced contrast, clarity, noise filtration, artifacts' elimination.

3 – registration of the processed 2D images, reduction to a single coordinate system (Fig. 2), segmen-

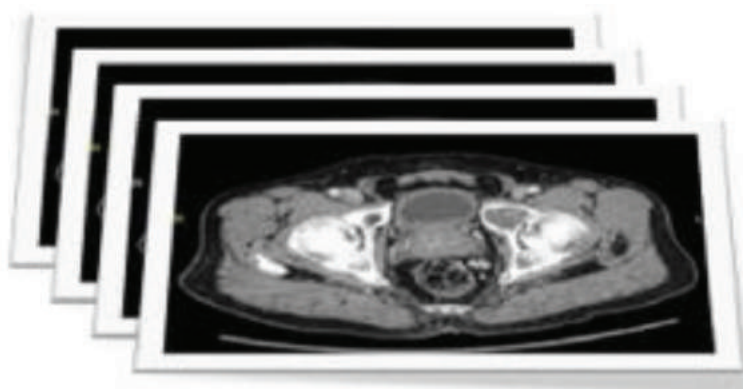


Fig. 2. *The set of diagnostic CT-images.*

tation to form an accurate anatomical computer 3D-model, DICOM files' conversion to STL format (STereoLithography) – file format for storage of 3D-models of the objects for additive technologies. Information about the object is stored as the list of triangular faces (which describe its surface) and their normals.

4 – 3D-model editing by the oncologist-orthopedist (together with radiologist and medical physicist) for detailed examination of the area of interest, for its geometric dimensions' analysis, syntopia, identification of anomalies and deviations in the structure, diagnosis formation. The MIMICS software package (Materialize's Interactive Medical Image Control System) is applied as a software interface and image postprocessing system for transferring images from medical visualization equipment to the systems of analysis, design, synthesis, simulation, and reproduction.

5 – model importation into the automated 3D printer system for the designing of the perfectly personalized 3D-model of the organ.

6 – 3D-model printing (Fig. 3).

3D Creatbot D600 printer (China) was used for printing. Printing was performed by the method of fused deposition modeling (FDM). FDM technology creates 3D objects by applying successive layers of material that follow the contours of the digital model. Material for printing: thermoplastics in the form of spools of threads or rods. At the stage of 3D print mastering, polylactide (PLA) was used – biodegradable, biocompatible (raw materials for production: corn and sugar cane), thermoplastic, aliphatic polyester, the monomer of which is lactic acid.

Statistical processing of quantitative indicators was carried out with methods of variation statistics in the framework of the tabular processor "Microsoft Excel" version 5.0 (USA) on the personal computer.

Patients' examinations were conducted with their informed consent in accordance with the provisions of the Helsinki Declaration of the World Medical Association on Medical Ethics.

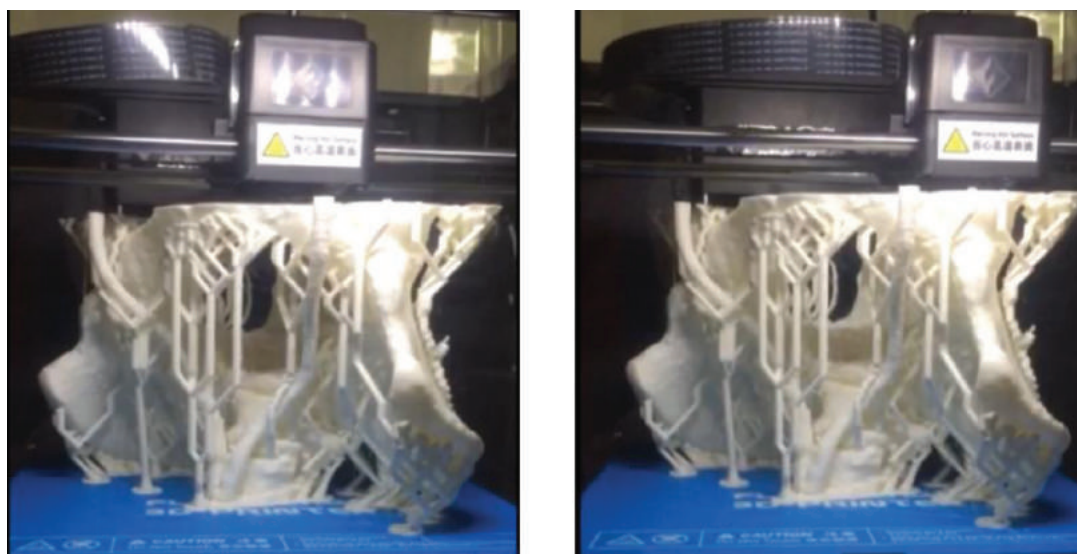


Fig. 3. *Printing process with layer-by-layer polylactide melting method.*

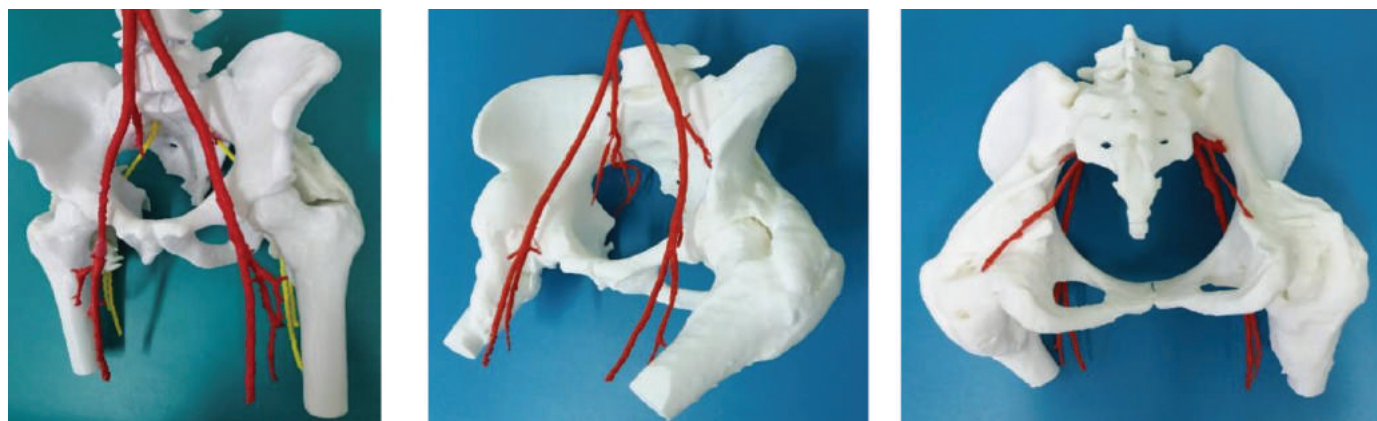


Рис. 4. 3D-модель опухолевых поражений тазовых костей с основными артериями.

Results and their discussion

In accordance with the developed technology, 8 patients with bone tumors were investigated with MDCT. Based on the results of the survey, the personalized solid-state 3D-models were created and printed in relation to the prototype 1: 1 (Fig. 4).

Preoperative surgery planning and surgical training on the personalized 3D-model of the surgical area. On the personalized 3D-models of bones tumor lesions the following procedures were carried out: the choice of the optimal surgical access to the neoplasia focus accounting the volume and topographic-anatomical location of the tumor and the convenience of intraoperative tasks performing (tumor removal, bone grafting or endoprosthesis); planning of the lines for the proposed bone resection in compliance with the oncological principles of radicality and ablasticity; calculation of the optimal amount of the required plastic material (biomin [8]); training of the surgery main basic techniques with the ability to obtain tactile feedback; patient-oriented repetitions of surgical intervention.

Regular implementation of the main basic surgical techniques on personalized 3D-models allows to automatize the psychomotor component, which enables to concentrate more productively on the cognitive support of the operation, enhance situational awareness, that is, sensory perception of the situation elements, their importance and prediction the near future.

Surgical interventions based on planning and training were performed in 8 patients.

Intraoperative verification of 3D-models of bones with benign and malignant tumors demonstrated their almost full identity to the prototypes in all important for surgery dimensions (tumor radiological dimensions, arterial segments length, blood vessels walls caliber and thickness), an exact match

to the organs' structure of the particular patient, in view of inherent only to him structural features and syntopy of the adjacent organs.

Comparison of the effect of planning and training variants in the main and control groups on the arthroplasty quality indicator (minimum set of obvious indicators was analyzed) in 2 groups of patients is presented in Table 2.

Table 2.
Comparison of treatment quality indicators.

Criteria	Groups	
	Control (n= 16)	Main (n= 8)
Surgical incision length (cm)	18,5±1,9	13,4±1,3
Blood loss (l)	1,0-1,3	0,3-0,4
Full restoration of limb functions	8-9 weeks	4-5 weeks
Surgery duration*	3,0-3,5 h	2,0-2,5 h

Note: * - hip arthroplasty.

It can be seen that planning and training in all 8 observations reliably reduced the duration of surgical intervention and, accordingly, intraoperative blood loss and the risk of postoperative complications.

At the same time, it is necessary to study the possibility of reproducing on the 3D-model the exact true contour/surface of the tumor by the superposition of CT/ MR images.

Conclusion

The technology for 3D-model creation of bones affected by benign and malignant tumors was developed.

3D-models of pelvis with bone tumor have anatomical conformities with the real prototype in all quantitative indicators (arterial segment length, vessel wall caliber and thickness), they are identical to the organs' structure of the particular patient, with only inherent features of the structure and syn- topy of the adjacent organs.

Training of the surgical approaches and techniques allows to reduce the anesthesia and surgery duration, tissue trauma and blood loss.

Operations planning and constantly implemented on personalized 3D-models manual skills training contribute to the stable maintenance of high surgical skills realization.

The theme of the article is the fragment of the research work of R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine "Development of technology for 3D modeling and 3D printing of personalized bone models affected by malignant neoplasms for surgery planning and intraoperative navigation."

Information of financing and conflict of interest. The authors declare no conflict of interest associated with the publication of the article.

Literature

1. Приходько С. А. Оптимизация хирургического лечения больных с доброкачественными опухолями длинных трубчатых костей»: автореферат дис. ... кандидата мед. наук: 14.01.15/Приходько Сергей Александрович; [Самарский медицинский университет]. – Самара, 2018. – 24 с.
2. Терновой Н. К. 3-D моделирование и 3-D печать модели костей в клинической ортопедии: первый опыт и прагматика / Н. К. Терновой, Н. Н. Колотилов, Е. В. Туз [и др.] // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2017. – № 4. – С. 26-35.
3. Dong Y. Three-dimensional reconstruction of extremity tumor regions by CT and MRI image data fusion for subject-specific preoperative assessment and planning / Y. Dong, G. Hu // *Comput Aided Surg.* – 2011. – 16(5). – P. 220-233.
4. Giannetti S. Minimally invasive fixation in tibial plateau fractures using an pre-operative and intra-operative real size 3D printing / S. Giannetti, N. Bizzotto, A. Stancati // *Injury.* – 2017. – 48(3). – P. 784-788.
5. Luo W. Customized knee prosthesis in treatment of Giant cell tumors of the proximal tibia: application of 3-dimensional printing Technology in Surgical Design / W. Luo, L. Huang, H. Liu // *Med. Sci. Monit.* – 2017. – 23. – P. 1691-1700.
6. Mulford J. S. Three-dimensional printing in orthopaedic surgery: review of current and future applications / J. S. Mulford, S. Babazadeh, N. Mackay // *ANZ J Surg.* – 2016. – 86(9). – P. 648-653.
7. Punyaratabandhu T. Using 3D models in orthopedic oncology: presenting personalized advantages in surgical planning and intraoperative outcomes / T. Punyaratabandhu, P. C. Liacouras, S. Pairojboriboon // *3D Printing in Medicine.* 2018. – Vol. 4, N 1. – P. 1.
8. Ternovoy N. K. Biomin: first experience in veterinary medicine / N. K. Ternovoy, I. I. Stoykov, E. V. Tuz [et al.] // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2016. – № 4. – С. 30-32.
9. Zeng C. A combination of three-dimensional printing and computer-assisted virtual surgical procedure for preoperative planning of acetabular fracture reduction / C. Zeng, W. Xing, Z. Wu // *Injury.* – 2016. – 47(10). – P. 2223-2227.

3D MODELING AND 3D PRINTING TECHNOLOGY FOR PERSONALIZED MODELS OF PELVIC BONES AND PROXIMAL FEMUR MALIGNANT TUMORS FOR SURGERY PLANNING AND REHEARSAL

N.K. Ternovoy, O.V. Drobotun, N.N. Kolotilov, V.F. Konovalenko, I.M. Voyeykova, S.I. Vasilieva

The purpose of the article is to present the experience of 3D modeling of pelvic and proximal femur malignant tumors application for surgery planning, rehearsal and manual skills improvement.

Material and methods. Diagnosis, treatment (tumor resection, endoprosthesis, bone grafting) were performed in 8 patients with benign and malignant bone tumors. Control group: archival histories of 16 patients with similar diagnoses and treatment without modeling. Patients were examined on a Light Speed® VCT tomograph. For printing by layer-by-layer welding, Creatbot D600 3D printer was applied. Material for printing: thermoplastic polylactide.

Results. The following procedures were performed on the 3D models: the choice of the optimal surgical access to the neoplasia focus accounting the volume and topographic-anatomical location of the tumor and the convenience of intraoperative tasks performing (tumor removal, bone grafting or endoprosthesis); planning of the lines for the proposed bone resection in compliance with the oncological principles of radicality and ablasticity; calculation of the optimal amount of the required plastic material (biomin); training of the surgery main basic tech-

niques with the ability to obtain tactile feedback; patient-oriented repetitions of surgical intervention.

Results. The technology for creating personalized solid-state 3D models of bones affected by benign and malignant tumors, in relation to the 1: 1 prototype was developed.

ТЕХНОЛОГІЯ 3D МОДЕЛЮВАННЯ ТА 3D ДРУКУ ПЕРСОНІФІКОВАНИХ МОДЕЛЕЙ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН КІСТОК ТАЗУ І ПРОКСИМАЛЬНОГО ВІДДІЛУ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ ДЛЯ ПЛАНУВАННЯ ТА РЕПЕТИЦІЙ ОПЕРАЦІЙ

*Н.К. Терновий, О.В. Дроботун,
М.М. Колотілов, В.Ф. Коноваленко,
І.М. Воейкова, С.І. Васильєва*

Мета статті – виклад досвіду використання 3D-моделювання злоякісних пухлин кісток тазу і проксимального відділу стегнової кістки для планування операції, репетиції та вдосконалення мануальних навичок.

Матеріал і методи. Діагностику, лікування (резекція пухлини, ендопротезування, кісткова пластика) проведено у 8 хворих з доброякісними і злоякісними пухлинами кісток. Контрольна група: архівні історії хвороби 16 пацієнтів з аналогічними діагнозами і лікуванням без моделювання. Обстеження хворих виконано на томографі Light Speed® VCT. Для друку методом шарового наплавлення використовувався 3D принтер Creatbot D600. Матеріал для друку: термопластик полілактид.

Результати. На 3D-моделях здійснювали: вибір оптимального хірургічного доступу до вогнища неоплазії з урахуванням обсягу і топографо-анатомічного розташування новоутворення і зручності виконання інтраопераційних завдань (видалення пухлини, кісткової пластики або ендопротезування); планування лінії передбачуваної резекції кістки з максимальним збереженням інтактної кісткової тканини з дотриманням онкологічних принципів радикальності і абластичності; розрахунок оптимальної кількості необхідного пластичного матеріалу (біомін); тренування основних базових прийомів хірургічної техніки з можливістю отримання тактильного зворотного зв'язку; пацієнт-орієнтовані репетиції операційного втручання.

Висновки. Розроблено технологію створення персоналізованих твердотільних 3D-моделей

кісток, уражених доброякісними і злоякісними пухлинами, в співвідношенні до прототипу 1: 1.

ТЕХНОЛОГИЯ 3D МОДЕЛИРОВАНИЯ И 3D ПЕЧАТИ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫХ МОДЕЛЕЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ ТАЗА И ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРЕННОЙ КОСТИ ДЛЯ ПЛАНИРОВАНИЯ И РЕПЕТИЦИЙ ОПЕРАЦИЙ

*Н.К. Терновой, О.В. Дроботун,
Н.Н. Колотилов, В.Ф. Коноваленко,
И.М. Воейкова, С.И. Васильева*

Цель статьи – изложение опыта использования 3D-моделирования злокачественных опухолей костей таза и проксимального отдела бедренной кости для планирования операции, репетиции и совершенствования мануальных навыков.

Материал и методы. Диагностику, лечение (резекция опухоли, эндопротезирование, костная пластика) проведено у 8 больных с доброкачественными и злокачественными опухолями костей. Контрольная группа: архивные истории болезни 16 пациентов с аналогичными диагнозами и лечением без моделирования. Обследование больных выполнено на томографе Light Speed® VCT. Для печати методом послойного наплавления использовался 3D принтер Creatbot D600. Материал для печати: термопластик полилактид.

Результаты. На 3D моделях осуществляли: выбор оптимального хирургического доступа к очагу неоплазии с учетом объема и топографо-анатомического расположения новообразования и удобства выполнения интраоперационных задач (удаления опухоли, костной пластики или эндопротезирования); планирование линии предполагаемой резекции кости с максимальным сохранением интактной костной ткани с соблюдением онкологических принципов радикальности и абластичности; расчет оптимального количества необходимого пластического материала (биомин); тренировку основных базовых приемов хирургической техники с возможностью получения тактильной обратной связи; пациент-ориентированные репетиции операционного вмешательства.

Выводы. Разработана технология создания персонализованных твердотельных 3D-моделей костей, пораженных доброкачественными и злокачественными опухолями, в соотношении к прототипу 1 : 1.

Роль позитронної емісійної томографії в діагностиці раку молочної залози

П.О. Король^{1,2},
М.М. Ткаченко², О.В. Щербіна³

Київська міська клінічна лікарня № 12¹, м. Київ
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця², м. Київ
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика³, м. Київ

Рак молочної залози (РМЗ) – це найбільш часто діагностоване злоякісне захворювання жінок в усьому світі, що становить близько 30 % усіх нових діагнозів раку та викликає близько 14 % всіх смертей від раку. Близько 63410 нових випадків захворювання «in situ» і 252710 нових випадків інвазивного РМЗ було діагностовано в 2017 р. серед жінок США. За оцінками [48], у кожної із 8 жінок протягом життя виявляється РМЗ, який вважається однією з найпоширеніших причин смертності від раку серед жінок. Хоча смертність від РМЗ знижується протягом останніх трьох десятиліть, захворюваність на цю хворобу зростає, а результат, у ряді випадків, залишається фатальним [1]. Найбільш широкого застосування набула система рандомізації TNM (статус пухлино-нодальних метастазів), що категоризує пухлини молочної залози відповідно до розміру первинної пухлини (T), кількості інфільтрованих лімфатичних вузлів (N) та наявності або відсутності віддалених метастазів (M) [2, 3, 34]. Слід зазначити, що клініко-патологічними прогностичними показниками, що визнані традиційними, є стан менопаузи, вік, розмір пухлини, гістологічний клас, лімфоваскулярна інвазія, індекс проліферації (Ki-67) і пухлинні лімфоцитарні інфільтрати [28, 34, 85]. Подальша прогностична інформація забезпечує гістологічний тип пухлини. Інвазивний протоковий рак (ІПР) являє собою більшість діагностованих карцином молочної залози (приблизно 75 % випадків), тоді як інвазивний лобулярний рак (ІЛР) є другим за частотою зустрічаємості типом (близько 10 % випадків). Рідкими гістопатологічними типами РМЗ, що мають сприятливий прогноз, є аденоїдний кістозний рак, медулярна, муковіозна і трубчаста карцинома. Апокринні та метапластичні карциноми мають аналогічну 10-річну виживаність ІПР та ІЛР [6, 32, 60, 95]. Протягом останніх двадцяти років

розуміння щодо лікування РМЗ зазнало певних метаморфозів, переходячи від однорідного до більш індивідуального діагностично-лікувального підходу. Що стосується останнього, то найбільше сприяли цьому статус гормональних рецепторів (ГР) разом із статусом рецепторів епідермального фактора росту людини – 2 (HER2). Позитивність рецептору естрогену (ЕР) та рецептору прогестерону (ПР) визначається як наявність щонайменше 1 % позитивних ядер пухлини для ЕР та ПР, відповідно, тоді як позитивний статус HER2 визначається при спостереженні в межах області пухлини більше ніж в 10 % однорідних пухлинних клітин. Якщо результати є неоднозначними (переглянуті критерії), рефлексорне тестування повинно проводитись за допомогою альтернативного аналізу. Пацієнтам з ГР-позитивними та/або HER2-позитивними пухлинами застосовується ендокринна терапія (тамоксифен та інгібітори ароматази) або анти-HER2 терапія (трастузумаб та пертузумаб) [96]. Більшість вищезазначених факторів об'єднуються у формі алгоритмів для прийняття рішення щодо терапевтичної тактики [80]. Паралельно з цим, розробка технології мікродіапазонів експресії генів виявилась революційним рішенням та стала основою лікувально-діагностичної концепції РМЗ. Аналіз експресії генів розподіляє РМЗ на п'ять категорій, ґрунтуючись на «внутрішньому» профілі первинних пухлин, а саме базальноподібних, люмінічних А і В, HER2 тощо [74]. Ці категорії пов'язані з різними прогностичними наслідками, тоді як вважається, що нормальний тип не являє собою ракову тканину. Взагалі, підшкірні підтипи мають більш сприятливий прогноз, ніж інші підтипи, тоді як базальноподібний підтип демонструє найгірший прогностичний результат [18, 66].

Зміна клінічного перебігу РМЗ відображає його складну біологію і неоднорідність. Існує

ряд різних комбінацій лікувальних заходів для пацієнтів з метастатичним РМЗ, що потребує оцінки ранньої відповіді на терапію. Необхідно постійно розширювати нові лікувальні параметри, діагностичні та прогностичні засоби для оптимального рішення щодо терапевтичних заходів та догляду за хворими на РМЗ. Слід зазначити, що ядерна медицина має первинну діагностичну роль в діагностичному управлінні пацієнтами на всіх стадіях захворювання [63].

18F-фтордизоксиглюкоза (18F-ФДГ) – візуалізація РМЖ. 18F-ФДГ є найбільш часто використовуваним радіологічним індикатором для позитронно-емісійної томографії (ПЕТ). ПЕТ/комп'ютерна томографія (ПЕТ/КТ) з 18F-ФДГ широко використовується для діагностики, стадіювання різних типів раку, включаючи РМЗ, що пов'язаний із збільшенням споживання глюкози, і тому може бути візуалізований за допомогою аналогів 18F-ФДГ та ПЕТ-візуалізації. Поглинання ФДГ у первинній пухлині може суттєво відрізнитися і мати специфічні ознаки для визначення ступеня метаболізму глюкози. Зокрема, експресія транспортера глюкози Глут-1 та гексокінази-І, кількість пухлинних клітин, які є життєздатними, гістологічний підтип, ступінь пухлини, щільність мікросудин і проліферативна активність є одними з основних факторів, які суттєво впливають на поглинання ФДГ в первинній пухлині хворих на РМЖ [16]. ПЕТ має вирішальну роль у виявленні віддалених метастазів, рецидивів пухлини та оцінці терапевтичної відповіді, хоча вона має обмежену діагностичну цінність порівняно з іншими методами візуалізації, що стосуються діагностики первинних уражень молочних залоз та місцевого розповсюдження [47]. Просторова роздільна здатність систем 18F-ФДГ-ПЕТ становить від 5 до 8 мм. Ушкодження розміром менше 10 мм не завжди можуть бути візуалізованими, а концентрації радіофармпрепаратів (РФП) будуть недооцінені внаслідок часткових артефактів. Для пухлин розміром меншим ніж 10 мм чутливість 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ становить 25 %, в той час як для пухлин розміром від 10 до 20 мм – 84 % [7]. Гібридне зображення 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ дає інформацію стосовно швидкості метаболічних процесів глюкози, які прискорюються при злоякісних ураженнях [36]. Кількісне визначення дослідження зазвичай виконується із застосуванням величини стан-

дартизованого накопичення (ВСН), що обчислюється за таким рівнянням:

$$\text{ВСН} = \frac{\text{Активність РФП у пухлині (Бк / cc)}}{\text{Активність РФП, що введена пацієнту (Бк)} \times \text{Вага пацієнта (г)}}$$

Останнім часом спостерігається все більший інтерес до виявлення метаболічно активних об'ємів пухлини (МАОП) та загального показнику гліколізу (ЗПГ) ділянки ураження. ВСН та МАОП можуть бути використані як біомаркери для діагностичних або прогностичних цілей. Використання цих параметрів для оцінки терапевтичної відповіді ґрунтується на спостереженні змін в природі пухлини у порівнянні із статистичними коливаннями [5]. Тому основною діагностичною перевагою зображень з 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ порівняно з іншими методами візуалізації (мамографія, сцинтиграфія, рентгенологічна маммографія, ультразвукова діагностика тощо) є здатність до візуалізації біологічних процесів на клітинному та молекулярному рівнях [81]. Слід зазначити, що у пацієнтів з РМЗ ПЕТ-візуалізація є доцільною у випадках підвищення в крові концентрації пухлинних маркерів [51]. Таким чином, зважаючи на те, що звичайні методи зображень мають певні обмеження щодо молекулярного підходу до РМЗ, широкого застосування набувають нові методи діагностичної візуалізації. Однак необхідність отримання додаткової інформації щодо класифікації пухлин по специфічним молекулярним підтипам, яка дає можливість терапевтичного планування, стала підставою для перегляду вкладу ПЕТ/КТ в оцінку гістологічних та імуногістохімічних ознак пацієнтів з РМЗ.

Двоетапна 18F-ФДГ-ПЕТ візуалізація хворих на РМЗ. Поки 18F-ФДГ не є специфічним РФП для новоутворень, деякі не злоякісні процеси можуть імітувати РМЗ (первинна пухлина або метастатична хвороба). Гострі та хронічні запалення, фізіологічна лактація, доброякісні пухлинні процеси та післяопераційні зміни можуть свідчити про посилення включення у патологічному вогнищі ФДГ при ПЕТ/КТ-візуалізації. Дані процеси можна диференціювати від злоякісних шляхом кореляційної візуалізації, застосовуючи маммографію, сонографію, МРТ тощо [4, 58]. За даними досліджень [48] показано, що поглинання ФДГ при злоякісних захворюваннях продовжує вірогідно зростати протягом кількох годин після ін'єкції РФП, що дає змогу диференціювати

доброякісні ураження від злоякісних. Пошкодження, ймовірно, є злоякісним, якщо з часом ВСН збільшується, тоді як при доброякісних процесах ВСН стабільний або зменшується [83]. Інші дослідники [9] 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ виконували у два етапи (через 63 хв та 101 хв після введення 18F-ФДГ). За даними аналізу двоетапне (раннє і відстрочене) сканування покращувало специфічність діагностичної візуалізації даних хворих [9].

Порівняльна характеристика кількісних параметрів 18F-ФДГ- ПЕТ/КТ у пацієнтів на ІЛР та ІПР. Останнім часом кількісний аналіз 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ було використано в ряді досліджень не тільки як діагностичний та прогностичний інструмент, але і для моніторингу лікувальних заходів пацієнтів на РМЗ та отримано вірогідний кореляційний зв'язок між показниками ВСН та клініко-патологічними і імуногістохімічними факторами. Група дослідників [49] оцінила зв'язок між максимальним ВСН ($ВСН_{\text{макс}}$) та прогностичними факторами у пацієнтів на ІЛР, порівнюючи ці результати із показниками хворих на ІПР. Зокрема, стосовно гістологічного підтипу, автори зауважили, що найнижче середнє значення

ВСН було виявлене у пацієнтів на ІЛР у порівнянні з параметрами пацієнтів з ІПР. Фактично, у пацієнтів на ІЛР також не було виявлено жодних зв'язків між $ВСН_{\text{макс}}$ і розміром пухлини. Крім того, високий показник ВСН було вірогідно визначено серед пухлин з позитивним HER2 та Ki-67. Слід зазначити, що ІЛР і статус HER2 не вказував на суттєву різницю, оскільки $ВСН_{\text{макс}}$ було виявлено між групами пухлин ІЛР та ІПР [49]. Згідно з вищесказаним, чисельні дослідження хворих на первинний РМЗ продемонстрували статистично значущу вірогідність між значеннями $ВСН_{\text{макс}}$ гістологічного підтипу ІПР та діаметром пухлини, мітотичним індексом, експресією Ki-67, ядерною атипією, ГР, надмірною експресією HER2 тощо [14, 54, 59, 93] (рис.1).

В той же час, інші автори [84] показали вірогідний зв'язок між значеннями ВСН та мітотичними показниками Ki-67, та відсутність зв'язку з розмірами пухлини, віком, експресією ГР та надмірною експресією HER2. Крім того, високі показники ВСН були співвіднесені із параметрами високого рівня рецидивів та смертності [7, 25, 38]. Слід зазначити, що деякі дослідження підтверджували, що

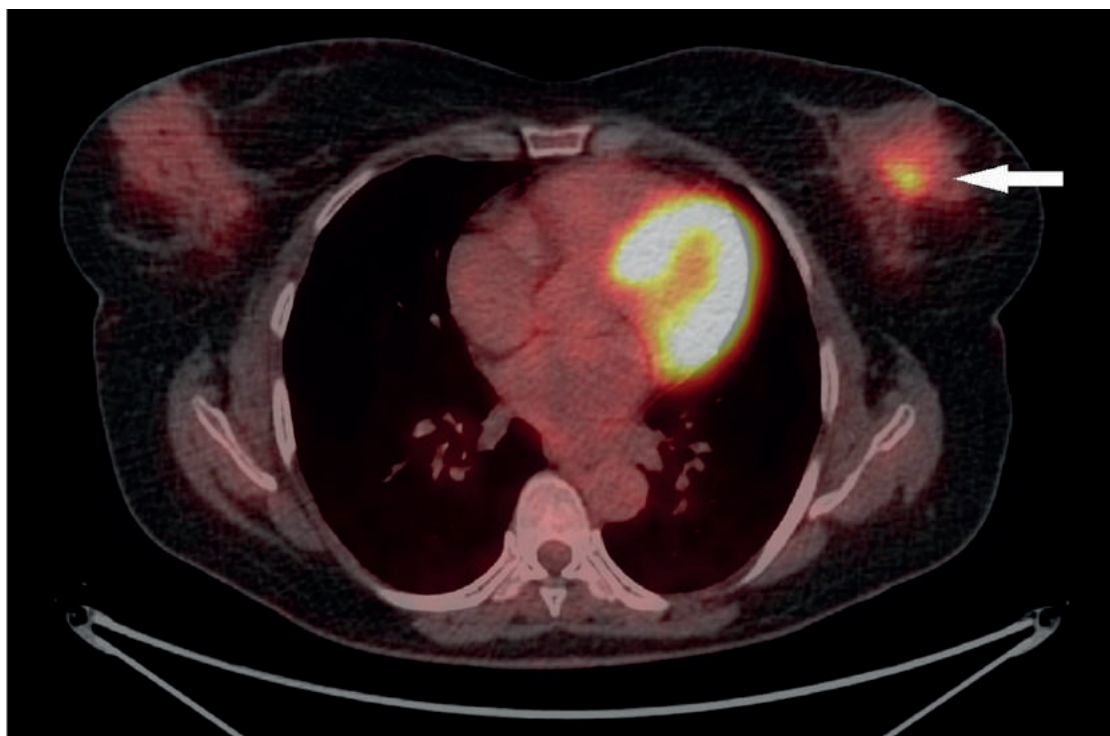


Рис. 1. 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ пацієнта на ГР-негативний інвазивний протоковий РМЗ (T1cN0M0) з високим показником експресії рецепторів епідермального фактора росту людини (HER-2) та індексом проліферації (Ki 67) більшим ніж 30 %.

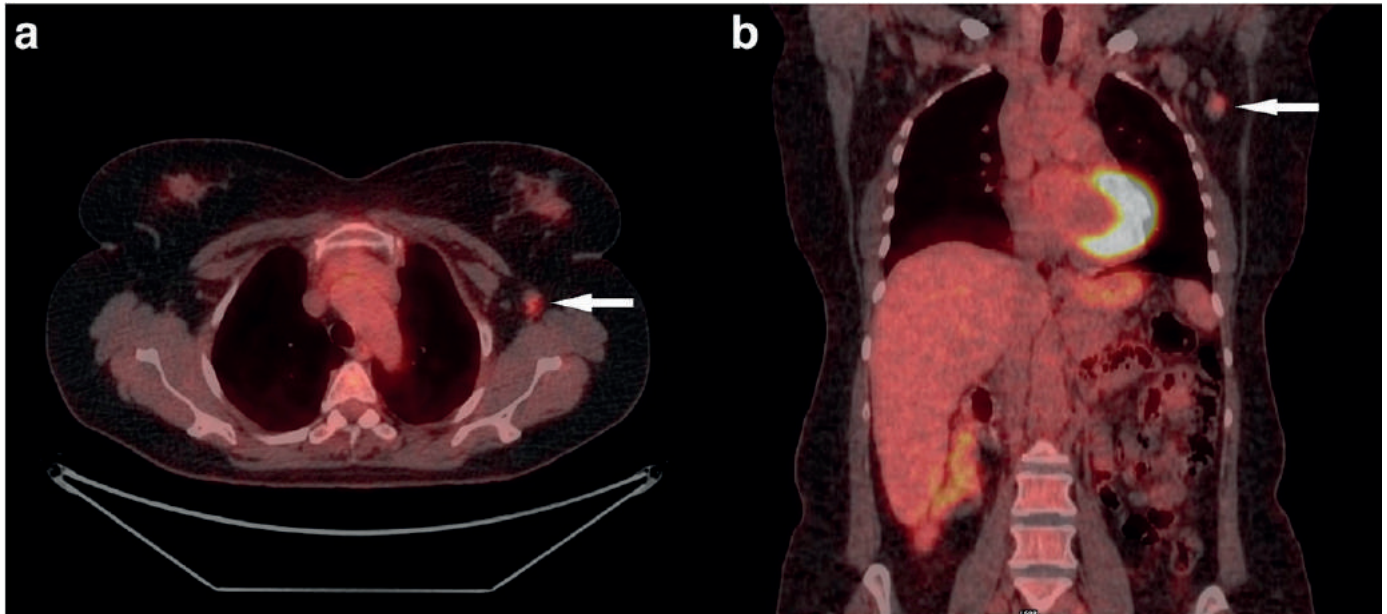


Рис. 2. 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ пацієнта на інвазивний протоковий РМЗ з високим рівнем експресії HER2 (T1bN1M0) та метастазами в пахвові лімфатичні вузли зліва ($BSN_{\text{макс.}} = 5,7$).

ПЕТ-візуалізація має потенціал для виявлення більш агресивних ранніх форм РМЗ і може бути корисним прогностичним інструментом, який слід розглядати як додатковий діагностичний метод для стадіювання та оцінки ризику рецидиву раку РМЗ [22, 23, 56, 68] (рис.2).

У цьому контексті дослідження [43] дають цінну інформацію щодо корисності 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ для передопераційної візуалізації пацієнтів з низькодиференційованими пухлинами молочної залози. Інші автори [88] показали, що ступінь поглинання 18F-ФДГ пухлинною тканиною ефективніше корелює із показником проліферації, що свідчить про потенційну роль 18F-ФДГ-ПЕТ у моніторингу терапевтичної відповіді на лікування для цієї групи жінок. Взаємозв'язок між статусом HER2 та $BSN_{\text{макс}}$ широко вивчався в останні роки, що призвело до суперечливих результатів. Кілька досліджень повідомляють про вірогідну кореляцію між $BSN_{\text{макс}}$ та надмірною експресією HER2 [55, 82]. З іншого боку, окремі дослідницькі групи не виявили суттєвої кореляції між $BSN_{\text{макс}}$ та надвисокою імуногістохімічною експресією HER2 [33, 65, 72]. За даними науковців [91] високі значення $BSN_{\text{макс}}$ було виявлено у пацієнтів з локально розповсюдженим РМЗ (стадія II та III), у хворих молодшого віку. Інші автори [71] спостерігали більш високі значення $BSN_{\text{макс}}$ у пацієнтів із статусом HER2. Аналогічні результати було отримано [50] у 344 пацієнтів,

у яких зареєстровано більш високі параметри $BSN_{\text{макс}}$ у випадках HER2-негативних хронічних захворювань. Слід зазначити, що [24] було відзначено високі значення $BSN_{\text{макс}}$ у метастатичних осередках у пацієнтів з HER2-позитивними типами РМЗ.

За даними досліджень [44, 97] поєднання параметрів Ki-67 та $BSN_{\text{макс}}$ виявилось корисною підставою для диференціювання пацієнтів на РМЗ, особливо з метастазами в легені, які мають сумнівний прогноз і потребують подальшого ад'ювантного лікування. На сучасному етапі не існує опублікованих досліджень, що стосуються характеристик 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ для зображень молекулярних підтипів РМЗ, що визначається аналізом експресії генів [41]. В той же час, аналіз експресії генів важко застосовувати в повсякденній практиці через дороговартісність досліджень та брак інфраструктури. Також слід враховувати, що більшість досліджень проводились ретроспективно, зменшуючи об'єктивність зроблених висновків. На сьогоднішній день швидке зростання альтернативних терапевтичних стратегій передбачає ранню оцінку відповіді пухлини на лікування та кращий вибір терапевтичного підходу, а також покращення показників виживання та уникнення надмірної токсичності. Група дослідників [40] оцінила потенційну роль ПЕТ/КТ для демонстрації попередніх хірургічних результатів у пацієнтів з ло-

кально розвиненими HER2-позитивними карциномами молочної залози після призначення двох циклів неоад'ювантної хіміотерапії. Всім пацієнтам 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ було здійснено двічі – до та після другого циклу хіміотерапії. Встановлено, що у хворих з високими параметрами ВСН після 2-х циклів хіміотерапії спостерігали більш слабку відповідь пухлини на лікування. Відповідно, покращення прогнозу пацієнтів, які мають низьку терапевтичну відповідь пухлини на лікування, можна досягати лише за умов більш ранньої модифікації плану лікування та додавання альтернативних схем хіміотерапевтичних заходів [40]. Авторами також опубліковано дослідження стосовно ролі 18F-ФДГ-ПЕТ для прогнозування пухлин, які представляють більшу хемочутливість і, відповідно, мають більш високу терапевтичну відповідь (у пацієнтів з ЕР-позитивним/HER2-негативним типом РМЗ). Було визначено більш високий рівень терапевтичної пухлинної відповіді у пацієнтів з ПР-негативними пухлинами [27]. Дослідження інших авторів [37] були спрямовані на висвітлення результатів 18F-ФДГ-ПЕТ з метою прогнозування ранньої повної відповіді на неоад'ювантну терапію лапатинібом, трастузумабом та їх комбінацією у жінок з HER2-позитивними карциномами. Методику 18F-ФДГ-ПЕТ проводили в базовому режимі на ранньому етапі та у відстрочений термін (після 2 і 6 тижнів анти-HER2 терапії). Авторами було визначено, що чим скоріше зменшувалися значення ВСН при виконанні 18F-ФДГ-ПЕТ досліджень, тим прогностично більш сприятливою була очікувана терапевтична відповідь пухлини на лікування. Отже, 18F-ФДГ-ПЕТ є чутливим перспективним інструментом прогнозування результатів неоад'ювантної терапії у пацієнтів на РМЗ, що потребують додаткового альтернативного протипухлинного лікування.

ПЕТ/КТ-візуалізація та радіофармацевтичні препарати. В епоху персоніфікованої медицини потреба в розробці нових РФП для ПЕТ-візуалізації, які дають можливість визначення статусу ГР та HER2, синтезу ДНК, ангіогенезу, апоптозу та обміну речовин, стає все більш актуальною. У цьому контексті 18F-ФДГ, як загальний показник споживання глюкози, залишається індикатором «вибору» для ПЕТ-візуалізації у пацієнтів з РМЗ та є чутливим діагностичним та прогностичним інструментом при дослідженні пухлин молочної залози.

Ліганди гормональних рецепторів. ЕР-ліганд ПЕТ/КТ-візуалізації. ПЕТ/КТ-ЕР-позитивний рак є найпоширенішим підтипом РМЗ. Значний прогрес був досягнутий при ендокринній терапії даного захворювання, що була спрямована на залежності цього підтипу раку від ЕР [92]. Біопсія часто застосовується з метою оцінки статусу пацієнтів з ЕР, але не завжди є можливою через технічні причини, або внутрішньопухлинну неоднорідність експресії ЕР, яка корелює з морфологічно відмінними ділянками пухлини [45]. Експресія ЕР може змінюватися з часом і спричиняти невідповідність між первинними пухлинами та метастазами. ПЕТ з 16α-[18F]-фтор-17β-естрадіолом (18F-ФЕС) дає змогу здійснення неінвазивної візуалізації та кількісної оцінки ЕР-експресії при пухлинному процесі. Слід зазначити, що ця технологія візуалізації потенційно може бути in-vivo інформативною стосовно ЕР-зв'язування ендокринних препаратів [94]. Починаючи з 1988 р., в наукових дослідженнях визначено, що за допомогою 18F-ФЕС-ПЕТ можлива достовірна верифікація пухлинного процесу, що корелює з імуногістохімічними дослідженнями пацієнтів з ЕР-позитивними пухлинами [30, 61, 75, 76]. Іншими авторами було обстежено 13 пацієнтів з первинним пухлинним вогнищем в молочної залозі, які показали відмінну кореляцію між поглинанням 18F-ФЕС в межах первинної пухлини та концентрацією ЕР в пухлинному вогнищі, що було визначено in vitro після хірургічного видалення пухлини [42]. За даними літературних джерел в 2015 р. було досліджено роль 18F-ФЕС-ПЕТ/КТ у визначенні позитивних метастатичних уражень ЕР-позитивних пухлин молочних залоз, що свідчить про те, що дана методика, завдяки оцінці всього рецепторного статусу об'єму пухлини, може використовуватись з метою застосування індивідуальних персоніфікованих терапевтичних схем у пацієнтів на РМЗ [31]. ЕР-візуалізація зробила крок вперед за рахунок здійснення II фази клінічного випробування, яке було проведено для порівняння діагностичного потенціалу ПЕТ-зображень з 4-фтор-11β-метокси-16α-[18F] фтороестрадіолом (4ФМФЕС) та 18F-ФЕС у хворих на ЕР-позитивні форми РМЗ. Вони виявили, що 4ФМФЕС-ПЕТ візуалізація досягає нижчого неспецифічного сигналу та кращого контрастування пухлини, ніж ФЕС-ПЕТ, та зменшує вірогідність помилково-негативних діагнозів [20].

PR-ліганд ПЕТ/КТ-візуалізації. Оскільки експресія PR є естроген-регульованим процесом, основна увага дослідників була зосереджена на розробці випромінювачів, які орієнтовані на ER. Проте, у доклінічних і клінічних спостереженнях було синтезовано і досліджено цілий ряд випромінювачів, що були орієнтовані на PR. Найбільш успішним радіоактивним випромінювачем, який орієнтований на PR є аналог прогестерону 21-18F-фтор-16 α , 17 α -[(R)-(1'-а-фурилметиліден)діокси]-19-норрегн-4-ен-3,20-діон (18F-ФФНП) [20]. Перше дослідження у людини, що було орієнтоване на оцінку доцільності ПЕТ-візуалізації PR-пухлин у хворих на РМЗ було проведено в 2012 році [31]. Незважаючи на те, що ПЕТ-візуалізація не виявила суттєвих відмінностей параметрів $V_{S_{max}}$ в PR(+) та PR-пухлинних вогнищах, результати дослідження вказували на значно більшу спорідненість даних пухлин до нормального співвідношення (T/N) у пацієнтів з PR(+) – пухлинним процесом. Автори також повідомляють стосовно невеликих показників поглинених доз, отриманих в неуразжених пухлиною органах, що свідчить про те, що ПЕТ з 18F-ФФНП є відносно безпечним та неінвазивним засобом для оцінки PR-пухлин *in vivo* у пацієнтів на РМЗ [20]. Також було отримано перспективні результати доклінічних досліджень, що визначали потенціал застосування 18F-ФФНП-ПЕТ з метою прогнозування реакції на лікування антиестрогеном [48]. Інші автори зазначили, що 18F-ФФНП-ПЕТ-візуалізація виявилась більш ефективною, ніж прогнозування відповіді на деструктивну терапію естрогеном в доклінічних моделях шляхом 18F-ФДГ-ПЕТ та 18F-ФЕС-ПЕТ-візуалізації, що представляють свою роль в неоад'ювантній терапії, яка може бути реалізована після хірургічного втручання при первинних пухлинах молочної залози, які не мали терапевтичної відповіді на ендокринну терапію [8].

HER2 ліганд ПЕТ/КТ візуалізації. Методи візуалізації, що націлені на HER2, мають потенціал не тільки для діагностики HER2-позитивного РМЗ, але й для виявлення віддалених метастазів за допомогою єдиної неінвазивної процедури. Крім того, статус HER2 визначає не тільки відповідь на протипухлинну терапію, але може змінюватися в залежності від лікування та прогресування захворювання. Радіоактивні імуноглобуліни (трастузумаб

та пертузумаб), фрагменти імуноглобуліну, діациди, наноблокатори, неімуноглобулінові компоненти та розроблені білки анкірінового повтору розробляють надійний та кількісний метод для виявлення HER2-позитивного раку із застосуванням ПЕТ-візуалізації [39]. Трастузумаб – це моноклональне антитіло, яке націлене на HER2, що застосовується при HER2-позитивній терапії РМЗ. Методи візуалізації були побудовані шляхом використання функціоналізованої версії цього антитіла. 89Zr та 64Cu-радіофармацевтичні препарати (89Zr-ДФО-трастузумаб, 64Cu-ДОТА-трастузумаб) є привабливим варіантом у контексті виявлення не тільки первинної пухлини, а й метастатичної хвороби, на відміну від звичайної ПЕТ-візуалізації [42]. Після перших досліджень на тваринах [13] було опубліковано дані клінічних експериментів оцінки токсичності, фармакокінетики, біорозповсюдження та дозиметричного профілю 68Ga-1,4,7,10-Тетраазаціклододекан-N, N', N'', N'''-тетрауксусної кислоти (ДОТА)-F(ab')₂-трастузумаб [68Ga-ДОТА-F(ab')₂-трастузумаб] при ПЕТ/КТ-візуалізації в групі із 16 жінок на РМЗ. Незважаючи на те, що радіаційна дозиметрія та фармакокінетика були сприятливими та визначали безпечне застосування даних індикаторів, у більшості випадків вони не виявили поглинання пухлиною радіоактивно міченого F(ab')₂, що було пов'язано з неоптимізованою дозою протеїну F(ab')₂-трастузумаб та можливим втручанням у високий рівень циркулюючого трастузумабу [13]. Інші дослідники намагалися висунути додаткові міркування, поставивши під сумнів застосування підвищених активностей 68Ga-ДОТА-F(ab')₂-трастузумабу білків у всіх пацієнтів, тоді як вони вказували на важливість визначення оцінки статусу HER2 в первинній пухлині або в кінцевих результатах повторних пухлинних процесів [73]. Необхідність маркування молекули, яка не заважає діючим терапевтичним агентам, призвела до реінженерії молекули афінності, орієнтованої на унікальний епітоп рецептора HER2. За даними наукової літератури групою дослідників успішно застосовано ПЕТ/КТ при злоякісних пухлинах, експресуючих HER2 у хворих на РМЗ з використанням синтетичних 68Ga-маркованих молекул афінності [10, 86, 90]. Також було синтезовано нові HER2-націлені наноэднані ліганди, які можуть бути помічені різними радіонуклі-

дами (18F, 68Ga) для візуалізації HER2, але більшість цих наноз'єднань все ще досліджуються у доклінічних умовах [67].

Ліганди проліферації, ангиогенезу, пошкодження та репарації ДНК. ПЕТ-дослідження проліферації, ангиогенезу, пошкодження та репарації ДНК дає можливість контролювати терапевтичну ефективність, виявляти зміни біології пухлини, які можуть передувати зменшенню фізичного розміру і, одночасно, дозволяють вивчати інтратуморологічну гетерогенність. Візуалізація розповсюдження клітин давно є метою досліджень ядерної медицини, і більша частина зусиль зосереджена саме на радіолігандах синтезу ДНК. Було запропоновано декілька агентів для ПЕТ-зображень синтезу ДНК, включаючи 18F-фторотимідин (ФТ), 76Br-бромодейоксиуридин, 11C-тимідин і похідні деокси-18F-фтороарабінофуранозилу, такі як 18F-ФАУ, 18F-ФМАУ, 18F-ФБАУ і 18F-ФІАУ. Серед усіх цих випромінювачів, переважно випробуваних в клінічних дослідженнях, ФТ виявився найперспективнішим ПЕТ-маркером [19]. Деякі автори показують потенційну корисність ФТ-ПЕТ-візуалізації в контексті раннього моніторингу терапевтичної відповіді на неoad'ювантну хіміотерапію та формування терапевтичної стратегії [26]. Тимідин є єдиним нуклеотидом, що включений у ДНК, тому більшість маркерів проліферації зосереджені переважно на аналогах тимідину. 2-11C-тимідин був одним з перших зразків проліферації. Перспективні результати було отримано в ранніх дослідженнях, проте цей ліганд не знайшов широкого застосування через короткий період напіввиведення 11C, його швидкий метаболізм та складний аналіз моделювання. 1-(29-деокс-у-29-фтор-б-D-арабінофуранозил) тимін (ФМАУ) – це інший аналог тимідину, який був розроблений для використання у ПЕТ-візуалізації. На сучасному етапі, як ліганди проліферації, також розробляються аналоги 18F-бензаміду [52]. Проте для оцінки попередніх результатів цих досліджень необхідні подальші клінічні дослідження, залучення більш чисельних груп населення.

$\alpha\beta3$ -інтегрин є рецептором ендотеліальних та пухлинних клітин, що надмірно експресується ангиогенним ендотелієм та пухлинними клітинами і відіграє значну роль в ангиогенезі РМЗ. Він є рецептором білків позаклітинної матрици з послідовністю трипептиду, що є по-

хідною аргінін-гліцин-аспарагінової кислоти (АГА), і, отже, АГА-пептиди зв'язуються переважно з інтегрином $\alpha\beta3$. Розвиток маркерів АГА із радіоактивним маркуванням було розпочато з 18F-галакто-АГА, що був першим маркером, який було застосовано при дослідженні у людей. З того часу було розроблено ряд інших радіологічних маркерів АГА-ПЕТ-візуалізації [включаючи 68Ga-1,4,7-триазаціклононан-1,4,7-трис (2-карбоксіетил метилфосфінова кислота (ТРАП)) - АГА 3, 68Ga-1,4,7-триазаціклононан-1,4-біс (оцтова кислота) (НОДАГА) -АГА], що дозволило прицільно орієнтувати $\alpha\beta3$ -інтегрин [64]. Інші автори першими застосували 18F-Галакто-АГА-ПЕТ-візуалізацію при первинному та метастатичному РМЗ людини. Незважаючи на те, що їх опитування включало невелику групу пацієнтів (15), вони візуалізували всі інвазивні карциноми, метастази у регіонарні лімфатичні вузли. Віддалені метастази мали досить суттєві параметри ВСН, що красномовно характеризувало перспективність застосування даного радіомаркера в оцінці ангиогенезу або при плануванні $\alpha\beta3$ -цілеспрямованої терапії [12]. У 2016 р. група науковців [21] переглянула аспекти клінічного застосування радіоактивно позначених АГА пептидів для ПЕТ маркування інтегрину- $\alpha\beta3$ re, оптимізувала не лише процес виявлення злоякісних уражень, відбору пацієнтів для антиангиогенного лікування, а також моніторинг терапевтичної відповіді, що стало ефективним прогностичним інструментом в терапії хворих на РМЗ.

Ліганди гіпоксії в ПЕТ/КТ-візуалізації. Іншою важливою ознакою злоякісних захворювань є гіпоксія. Статус оксигенації та неоднорідність гіпоксії під час неінвазивної візуалізації, як правило, набувають важливого значення для оцінки терапевтичної відповіді у пацієнтів на РМЗ. Флюоромізонадазол (ФМІЗО), маркований Н-3 або F-18, було протестовано в 1989 році для клітин у стані гіпоксії [79]. Постійний розвиток нових РФП, таких як 18F-флюороетанідазол (ФЕТА), 18F-фторазомініканабінозид (ФАЗА) і 64Cu-діацетил-біс-N (4)-метилтіосемікарбазона (АТСМ), і проведення досліджень, що порівнюють їх точність, дають підстави для оптимізації результатів лікування. Однак, на сучасному етапі більшість цих досліджень є експериментальними або включають невеликі групи пацієнтів на РМЗ [8, 78].

Ліганди апоптозу в ПЕТ/КТ-візуалізації.

Апоптоз є нормальним, фізіологічним, генетично спрямованим процесом самознищення клітин. Він бере участь у етіології та патогенезі багатьох захворювань, включаючи рак. Крім того, індукований хіміотерапією апоптоз розглядається як показник реакції пухлини на терапію [46]. Анексін V – це людський білок з наномольною спорідненістю до фосфатидилсерину, що зв'язаний із клітинними мембранами, і є найпоширенішим кон'югатом для виявлення апоптозу за допомогою ПЕТ-візуалізації. Найбільш добре вивченим лігандом для вимірювання апоптозу є 18F-анексіна V, що синтезований у 2003 році [98]. З того часу було розроблено декілька 68Ga-мічених анкінічних сполук V, що включають 68Ga-ДОТА-магнетид-кон'югований Cys2-анелінін V і 68Ga-Дотамалеїмід-кон'югований Cys165-аннексин V, які є альтернативою 18F через свої радіофізичні властивості [11]. Слід зазначити, що необхідними є подальші зусилля для створення радіолігандів з низькою молекулярною вагою, які включають 18F-мічену 2-(5-фтор-пентил)-2-метилмалонову кислоту з PS-зв'язувальними пептидами і дрібними молекулами і спрямовані на утворення колапсу мітохондріальних мембранних потенціалів, що є відмінною рисою ініціативної фази апоптозу [62, 70]. Інші дослідники в своїх роботах спостерігали збільшення поглинання 18F-ФДГ у пацієнтів після гормональної терапії, призначеної для ЕР-позитивного РМЗ [69].

Метаболічні маркери в ПЕТ/КТ-візуалізації. Підвищення активності холіну (триметил-2-гідроксietiламонію) та холінкинази (ХК) у новоутвореннях стало підставою для розробки випромінювачів-аналогів мічених холіном. За даними літератури, на сучасному етапі синтезувано та вивчено ряд холінових аналогів, а саме, 18F-фторхолін (фторметил-диметил-2-гідроксietiламоній) (ФХ), 18F-фторметилметилэтил-2-гідроксietiламоній (ФМЕХ), 18F-фторетилдиметил-2-гідроксietiламоній (ФЕХ) та 18F-фторпропіл-диметил-2-гідроксietiламоній (ФПХ) [29, 53, 87].

Майбутні напрямки. Останнім часом розроблено систему ПЕТ-зображень, що призначена виключно для візуалізації молочних залоз. Позитронно-емісійні маммографи (ПЕМ) – це нове спеціальне обладнання, що призначене для візуалізації молочних залоз, яке спроможне оцінювати патологічні ураження завдя-

ки зменшеній відстані між груддю пацієнта та пластинами детекції, і, отже, має більш високу роздільну здатність [77]. ПЕМ обладнано двома паралельними фотонними детекторами у конфігурації, що схожа на маммографічні компресори. Як органоспецифічний інструмент, він може забезпечити високу просторову роздільну здатність візуалізації. У початкових дослідженнях чутливість ПЕМ становила близько 90 % [35]. Застосування ПЕМ в клінічній практиці обмежене, однак, згідно з даними метааналізу [17], 18F-ФДГ-ПЕТ є дуже чутливим та специфічним інструментом оцінки підозрілих уражень молочної залози; його діагностична інформативність перевершує ефективність традиційних маммографічних та ультразвукових знімків при візуалізації інвазивного РМЗ [17]. Поєднання морфологічних даних високої роздільної здатності МРТ з функціональними даними, які отримано за допомогою ПЕТ-візуалізації в інтегрованих системах ПЕТ/МРТ, спрямоване на подолання цих обмежень [57, 89]. Отримання за рахунок ПЕТ-візуалізації функціональної інформації про злоякісний процес, а також оцінка статусу пухлинного вузла у поєднанні з анатомічною локалізацією, яка визначена за допомогою МРТ, роблять ПЕТ/МРТ ефективним діагностичним інструментом для оцінки як первинного, так і рецидивуючого РМЗ. В даний час ПЕМ і ПЕТ/МРТ молочних залоз переважно виконуються за допомогою 18F-ФДГ. Проте на сучасному етапі розробляються специфічні радіомаркери, які дозволять здійснювати ціль-спрямовану молекулярну томографію пацієнтів на РМЗ [15].

Висновки

Попередній аналіз доступних маркерів ПЕТ показує складність та неоднорідність застосування молекулярних лігандів у хворих на РМЗ. 18F-ФДГ залишається оптимальним РФП для ПЕТ-візуалізації РМЗ не тільки завдяки високій діагностичній інформативності при виявленні первинного та метастатичного уражень, а й можливості застосування постійного моніторингу параметрів ВСН, гістологічних та імуногістохімічних факторів, які дають змогу оцінити агресивність і прогноз РМЗ. Для постановки диференційованого діагнозу, моніторингу пацієнтів, а також для оптимізації

терапевтичної тактики необхідно узгоджувати застосування методів ПЕТ-візуалізації з критичними біологічними та патологічними станами, що включають експресію ER, PR та HER2, ангиогенез, гіпоксію, апоптоз та метаболічні зміни в мікрогенії пухлин молочних залоз. Слід зазначити, що вкрай необхідним є подальше проведення клінічних досліджень з метою підвищення специфічності радіолігандів, оптимізації їх фармакокінетики та порівняння властивостей індикаторів для визначення їх ролі в діагностиці різних молекулярних підтипів РМЗ [48].

Література

1. Король П. О. Концепция сторожевых лимфатических узлов: современная модель ядерной медицины / П. О. Король // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – № 2. – С. 84-95.
2. Король П. О. Сучасні напрямки променевої діагностики хворих із патологією кісток стоп і гомілковостопних суглобів / П. О. Король, М. М. Ткаченко // Травма. – 2018. – Том. 19. – С. 54-61.
3. Ткаченко М. М. Роль трьохфазової остеосцинтиграфії при ендопротезуванні кульшових та колінних суглобів учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській атомній станції / М. М. Ткаченко, П. О. Король // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. – 2017. – Вип. 22. – С. 476-483.
4. Adejolu M. False-positive lesions mimicking breast cancer on FDG PET and PET/CT / M. Adejolu, L. Huo, E. Rohren [et al.] // AJR Am J Roentgenol. – 2012. – Vol. 198, № 3. – P. 304-314.
5. Aide N. EANM/EARL harmonization strategies in PET quantification: from daily practice to multicentre oncological studies / N. Aide, C. Lasnon, P. Veit-Haibach [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2017. – Vol. 44, Suppl 1. – P. 17-31.
6. Arpino G. Adenoid cystic carcinoma of the breast / G. Arpino, G.M. Clark, S. Mohsin [et al.] // Cancer. – 2002. – Vol. 94. – P. 2119-2127.
7. Avril N. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations / N. Avril, C.A. Rosi, M. Schelling [et al.] // J Clin Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 3495-3502.
8. Barthel H. In vivo evaluation of [18F] fluoroetanidazole as a new marker for imaging tumor hypoxia with positron emission tomography / H. Barthel, H. Wilson, D.R. Collingridge [et al.] // Br J Cancer. – 2004. – Vol. 90, № 11. – P. 2232-2242.
9. Basu S. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization / S. Basu, W. Chen, J. Tchou [et al.] // Cancer. – 2008. – Vol. 112, № 5. – P. 995-1000.
10. Baum R. P. Molecular imaging of HER2-expressing malignant tumors in breast cancer patients using synthetic 111In- or 68Ga-labeled affibody molecules / R. P. Baum, V. Prasad, D. Müller [et al.] // J Nucl Med. – 2010. – Vol. 51, №6. – P. 892-897.
11. Bauwens M. Site-specific 68Ga-labeled Annexin A5 as a PET imaging agent for apoptosis / M. Bauwens, M. De Saint-Hubert, E. Devos [et al.] // Nucl Med Biol. – 2011. – Vol. 38, № 3. – P. 381-392.
12. Beer A. J. Patterns of alphavbeta3 expression in primary and metastatic human breast cancer as shown by 18F-Galacto-RGD PET / A. J. Beer, M. Niemeyer, J. Carlsen [et al.] // J Nucl Med. – 2008. – Vol. 49, № 2. – P. 255-259.
13. Beylergil V. Pilot study of 68Ga-DOTA-F(ab')2-trastuzumab in patients with breast cancer / V. Beylergil, P. G. Morris, P. M. Smith-Jones [et al.] // Nucl Med Commun. – 2013. – Vol. 34, № 12. – P. 157-1165.
14. Bitencourt A. G. V. Correlation between PET/CT results and histological and immunohistochemical findings in breast carcinomas / A. G. V. Bitencourt, E. N. P. Lima, R. Chojniak [et al.] // Radiol Bras. – 2014. – Vol. 47, № 2. – P. 67-73.
15. Blankenberg F. G. Imaging the molecular signatures of apoptosis and injury with radiolabeled annexin V / F. G. Blankenberg // Proc Am Thorac Soc. – 2009. – Vol. 6, № 5. – P. 469-476.
16. Buck A. K. Biological characterisation of breast cancer by means of PET / A. K. Buck, H. Schirrmeister, T. Mattfeldt [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2004. – Vol. 31, Suppl 1. – P. 80-87.
17. Caldarella C. Diagnostic performance of dedicated positron emission mammography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in women with suspicious breast lesions: a meta-analysis / C.

Caldarella, G. Treglia, A. Giordano // *Clin Breast Cancer*. – 2014. – Vol. 14, № 4. – P. 241-248.

18. Cardoso F. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer / F. Cardoso, L. J. van't Veer, J. Bogaerts [et al.] // *N Engl J Med*. – 2016. – Vol. 375, P. 717-729.

19. Cervino A. R. Molecular pathways and molecular imaging in breast cancer: an update / A. R. Cervino, M. Burei, L. Mansi [et al.] // *Nucl Med Biol*. – 2013. – Vol. 40, № 5. – P. 581-591.

20. Chan S. R. Longitudinal noninvasive imaging of progesterone receptor as a predictive biomarker of tumor responsiveness to estrogen deprivation therapy / S.R. Chan, Fowler AM, Allen JA et al *Clin Cancer Res*. – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 1063-1070.

21. Chen H. Clinical application of radiolabeled RGD peptides for PET imaging of integrin $\alpha\beta 3$ / H. Chen, G. Niu, H. Wu [et al.] *Theranostics*. – Vol 6, № 1. – P. 78-92.

22. Choi B.B. Diffusion-weighted imaging and FDG PET/CT: predicting the prognoses with apparent diffusion coefficient values and maximum standardized uptake values in patients with invasive ductal carcinoma / B. B. Choi, S. H. Kim, B. J. Kang [et al.] / *World J Surg Oncol*. – 2012. – Vol. 10. – P. 126.

23. Cochet A. Evaluation of breast tumor blood flow with dynamic first-pass 18F-FDG PET/CT: comparison with angiogenesis markers and prognostic factors / A. Cochet, S. Pigeonnat, B. Khoury [et al.] // *J Nucl Med*. – 2012. – Vol. 53, № 4. – P. 512-520.

24. Cokmert S. The maximum standardized uptake value of metastatic site in 18 F-FDG PET/CT predicts molecular subtypes and survival in metastatic breast cancer: an Izmir oncology group study / S. Cokmert, O. Tanriverdi, I. Karapolat [et al.] // *JBU-ON*. – 2016. – Vol. 21, № 6. – P. 1410-1418.

25. Crippa F. 18F-FLT PET/CT as an imaging tool for early prediction of pathological response in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: a pilot study / F. Crippa, R. Agresti, M. Sandri [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2015. – Vol. 42, № 6. – P. 818-830.

26. Crippa F. Association between [18F]fluorodeoxyglucose uptake and postoperative histopathology, hormone receptor status, thymidine labelling index and p53 in primary breast cancer: a preliminary observation / F. Crippa, E. Seregni, R. Agresti [et al.] // *Eur J Nucl Med*. – 1998. – Vol. 25, № 10. – P. 1429-1434.

27. David Groheux Hatt M. Estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative breast tumors: early prediction of chemosensitivity with (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography during neoadjuvant chemotherapy / M. David Groheux Hatt, E. Hindié // *Cancer*. – Vol. 119, № 11. – P. 1960-1968.

28. de Ajambuja E. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12155 patients / E. de Ajambuja, F. Cardoso, G. de Castro [et al.] // *Br J Cancer*. – Vol. 96, №10. – P. 1504-1513.

29. De Grado T.R. Synthesis and evaluation of (18)F-labeled choline analogs as oncologic PET tracers / T. R. De Grado, S. W. Baldwin, S. Wang [et al.] // *J Nucl Med*. – 2001. – Vol. 42, № 12. – P. 1805-1814.

30. Dehdashti F. Assessment of progesterone receptors in breast carcinoma by PET with 21-18F-fluoro-16 α ,17 α -[(R)-(1'- α -furylmethylidene)dioxy]-19-norpregn-4-ene-3,20-dione / F. Dehdashti, R. Laforest, F. Gao [et al.] // *J Nucl Med*. – 2012. – Vol. 53, № 3. – P. 363-370.

31. Dehdashti F. Positron tomographic assessment of estrogen receptors in breast cancer: comparison with FDG-PET and in vitro receptor assays / F. Dehdashti, J. E. Mortimer, B. A. Siegel [et al.] // *J Nucl Med*. – 1995. – Vol. 36, № 10. – P. 1766-1774.

32. Diab S. G. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas / S. G. Diab, G. M. Clark, C. K. Osborne [et al.] // *JCO*. – 1999. – Vol. 17. – P. 1442-1448.

33. Ekmekcioglu O. Correlation of 18F-fluorodeoxyglucose uptake with histopathological prognostic factors in breast carcinoma / O. Ekmekcioglu, A. Aliyev // *Nucl Med Commun*. – 2013. – Vol. 34, № 11. – P. 1055-1067.

34. Elston E.W. Method for grading breast cancer / E. W. Elston, I. O. Ellis // *J Clin Pathol*. – 1993. – Vol. 46, № 2. – P.189-190.

35. Eo J. S. Imaging sensitivity of dedicated positron emission mammography in relation to tumor size / J. S. Eo, I. K. Chun, J. C. Paeng [et al.] // *Breast*. – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. 66-71.

36. Escalona S. A systematic review of FDG-PET in breast cancer / S. Escalona, J. A. Blasco, M. M. Reza [et al.] // *Med Oncol*. – 2010. – Vol. 27. – P. 114-129.

37. Gebhart G. 18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant Lapatinib,

Trastuzumab, and their combination in HER2-positive breast Cancer: results from neo-ALTTO / G. Gebhart, C. Gámez, E. Holmes [et al.] // *J Nucl Med.* – 2013. – Vol. 54, № 11. – P. 1862-1868.

38. Gil-Rendo A. Association between [18F] fluorodeoxyglucose uptake and prognostic parameters in breast cancer / A. Gil-Rendo, F. Martinez-Regueira, G. Zornoza [et al.] // *Br JSurg.* – 2009. – Vol. 96, № 2. – P. 166-170.

39. Goldstein R. Developments in single photon emission computed tomography and PET-based HER2 molecular imaging for breast cancer / R. Goldstein, J. Sosabowski, K. Vigor [et al.] // *Expert Rev Anticancer Ther.* – 2013. – Vol. 13, № 3. – P. 359-373.

40. Groheux D. HER2-overexpressing breast cancer: FDG uptake after two cycles of chemotherapy predicts the outcome of neoadjuvant treatment / D. Groheux, S. Giacchetti, M. Hatt [et al.] // *Br J Cancer.* – Vol. 109, № 5. – P. 1157-1164.

41. Henry K. E. Noninvasive⁸⁹Zr-transferrin PET shows improved tumor targeting compared with¹⁸F-FDG PET in MYC-overexpressing human triple negative breast cancer / K. E. Henry, T. R. Dilling, D. Abdel-Atti [et al.] // *J Nucl Med.* – 2018. – Vol. 59. – P. 51-57.

42. Henry K. E. Human epidermal growth factor receptor 2-targeted PET/single-photon emission computed tomography imaging of breast Cancer: noninvasive measurement of a biomarker integral to tumor treatment and prognosis / K. E. Henry, G. A. Ulaner, J. S. Lewis // *PET Clin.* – 2017. – Vol. 12. – № 3. – P. 269-288.

43. Heudel P. Value of PET-FDG in primary breast cancer based on histopathological and immunohistochemical prognostic factors / P. Heudel, S. Cimarelli, A. Montella [et al.] // *Int Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 15, № 6. – P. 588-593.

44. Higuchi T. Prognostic significance of preoperative ¹⁸F-FDG PET/CT for breast cancer subtypes / T. Higuchi, A. Nishimukai, H. Ozawa H [et al.] // *Breast.* – 2016. – Vol. 30. – P. 5-12.

45. Hodi Z. The reliability of assessment of oestrogen receptor expression on needle core biopsy specimens of invasive carcinomas of the breast / Z. Hodi, J. Chakrabarti, A.H. [et al.] // *J Clin Pathol.* – 2007. – Vol. 60, № 3. – P. 299-302.

46. Hu S. Longitudinal PET imaging of doxorubicin-induced cell death with ¹⁸F-Annexin V. / S. Hu, D. O. Kiesewetter, L. Zhu [et al.] // *Mol Imaging Biol.* – 2012. – Vol. 14, № 6. – P. 762-770.

47. Iakovou I. P. Nuclear medicine in diagnosis of breast cancer / I. P. Iakovou, E. Giannoula // *Hell J Nucl Med.* – 2014. – Vol. 17,– № 3. – P. 221-227.

48. Iakovou I. P. Positron emission tomography in breast cancer:¹⁸F- FDG and other radiopharmaceuticals / I. P. Iakovou, E. Giannoula, A. Gkantaifi [et al.] // *European Journal of Hybrid Imaging.* – 2018. – Vol. 2. – P. 2-20.

49. Jung N. Y. Associations between the standardized uptake value of (¹⁸F)-FDG PET/CT and the prognostic factors of invasive lobular carcinoma: in comparison with invasive ductal carcinoma / N. Y. Jung, S. H. Kim, B. B. Choi [et al.] // *World J Surg Oncol.* – 2015. – Vol. 13. – P. 113.

50. Kadoya T. Role of maximum standardized uptake value in fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography predicts malignancy grade and prognosis of operable breast cancer: a multi-institute study / T. Kadoya, K. Aogi, S. Kiyoto [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* – 2013. – Vol. 141. – P. 269-275.

51. Karantanis D. Sources and resources for oncologists to help answer the question: isPET/CT appropriate for my patient? / D. Karantanis, M. Allen-Auerbach, J. Czernin // *Hell J Nucl Med.* – 2012. – Vol. 15, № 1. – P. 2-8.

52. Kenny L. The use of novel PET tracers to image breast Cancer biologic processes such as proliferation, DNA damage and repair, and angiogenesis / L. Kenny // *J Nucl Med.* – 2016. – Vol. 57. – Suppl 1. – P. 89-95.

53. Kenny L. M. Reproducibility of [¹¹C] choline-positron emission tomography and effect of trastuzumab / L. M. Kenny, K. B. Contractor, R. Hinz [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2010. – Vol. 16, № 16. – P. 4236-4245.

54. Kitajima K. Association between¹⁸F-FDG uptake and molecular subtype of breast cancer / K. Kitajima, K. Fukushima, Y. Miyoshi [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2015. – Vol. 42. – P. 1371-1377.

55. Koo H. R. ¹⁸F-FDG uptake in breast cancer correlates with immunohistochemically defined subtypes / H. R. Koo, J. S. Park, K. W. Kang [et al.] // *Eur Radiol.* – 2014. – Vol. 24, № 3. – P. 610-618.

56. Koolen B. B. Evaluating heterogeneity of primary tumor (¹⁸F)-FDG uptake in breast cancer with a dedicated breast PET (MAMMI): a feasibility study based on correlation with PET/CT / B. B. Koolen, S. Vidal-Sicart, J. M. Benlloch Baviera [et al.] // *Nucl Med Commun.* – 2014. – Vol. 35, № 5. – P. 446-452.

57. Koolen B. B. Association of primary tumour FDG uptake with clinical, histopathological and molecular characteristics in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy / B. B. Koolen, M.J. Vrancken Peeters // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2012. – Vol. 39, № 12. – P. 1830-1838.
58. Kumar R. False-negative and false-positive results in FDG-PET and PET/CT in breast Cancer / R. Kumar, N. Rani, C. Patel [et al.] // *PET Clin*. – 2009. – Vol. 4, № 3. – P. 289-298.
59. Lavyssière R. Positron emission tomography (PET) and breast cancer in clinical practice / R. Lavyssière, A. E. Cabée, J. E. Filmont // *Eur J Radiol*. – 2009. – Vol. 69, № 1. – P. 50-58.
60. Li C. I. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer / C. I. Li, D. J. Uribe, J. R. Daling // *Br J Cancer*. – 2005. – Vol. 93. – P. 1046-1052.
61. Linden H. M. Quantitative fluoroestradiol positron emission tomography imaging predicts response to endocrine treatment in breast cancer / H. M. Linden, S. A. Stekhova, J. M. Link // *J Clin Oncol*. – 2006. – Vol. 24, № 18. – P. 2793-2799.
62. Madar J. Detection and quantification of the evolution dynamics of apoptosis using the PET voltage sensor 18F-fluorobenzyl triphenyl phosphonium / J. Madar, Y. Huang // *J Nucl Med*. – 2009. – Vol. 50, № 5. – P. 774-780.
63. Magometschnigg H. F. Molecular imaging for the characterization of breast tumors / H. F. Magometschnigg, T. Helbich, P. Brader [et al.] // *Expert Rev Anticancer Ther*. – 2014. – Vol. 14, № 6. – P. 711-722.
64. Mankoff D. A. Tumor-specific positron emission tomography imaging in patients: [18F] fluorodeoxyglucose and beyond / D. A. Mankoff, J. F. Eary, J. M. Link [et al.] // *ClinCancerRes*. – 2007. – Vol. 13, № 12. – P. 3460-3469.
65. Mavi A. The effects of estrogen, progesterone, and C-erbB-2 receptor states on 18F-FDG uptake of primary breast cancer lesions / A. Mavi, T. F. Cermik, M. Urhan [et al.] // *J Nucl Med*. – 2007. – Vol. 48. – P. 1266-1272.
66. McVeigh T. P. The impact of Oncotype DX testing in breast cancer management and chemotherapy prescribing patterns in a tertiary referral Centre / T. P. McVeigh, L. M. Hughes, N. Miller [et al.] // *Eur J Cancer*. – 2014. – Vol. 50, № 16. – P. 2763-2770.
67. Mintun M. A. Breast cancer: PET imaging of estrogen receptors / M. A. Mintun, M. J. Welch, B. A. Siegel [et al.] // *Radiology*. – 1988. – Vol. 169, № 1. – P. 45-48.
68. Miyake K. K. Journal Club: diagnostic value of (18)F-FDG PET/CT and MRI in predicting the clinicopathologic subtypes of invasive breast cancer / K. K. Miyake, Y. Nakamoto, S. Kanao [et al.] // *AJR Am J Roentgenol*. – 2014. – Vol. 203, № 2. – P. 272-279.
69. Mortimer J. E. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer / J. E. Mortimer, F. Dehdashti, B. A. Siegel // *J Clin Oncol*. – 2001. – Vol. 19, № 11. – P. 2797-2803.
70. Niu G. Apoptosis imaging: beyond annexin V. / G. Niu, X. J. Chen // *Nucl Med*. – 2010. – Vol. 51, № 11. – P. 1659-1662.
71. Ohara M. Role of FDG-PET/CT in evaluating surgical outcomes of operable breast cancer – usefulness for malignant grade of triple-negative breast cancer / M. Ohara, H. Shigematsu, Y. Tsutani [et al.] // *Breast*. – 2013. – Vol. 22, № 5. – P. 958-963.
72. Osborne J. R. 18-FDG PET of locally invasive breast Cancer and Association of Estrogen Receptor Status with standardized uptake value: microarray and Immunohistochemical analysis / J. R. Osborne, E. Port, M. Gonen [et al.] // *J Nucl Med*. – 2010. – Vol. 51, № 4. – P. 543-550.
73. Oude Munnink T. H. Considerations on absence of ⁶⁸Ga-DOTA-F(ab')₂-trastuzumab tracer uptake in HER2-overexpressing tumor lesions / T. H. Oude Munnink, A. H. Brouwers, E. G. de Vries // *Nucl Med Commun*. – 2014. – Vol. 35, № 7. – P. 785-786.
74. Perou C. M. Molecular portraits of human breast tumors / C. M. Perou, T. Sorlie, M. B. Eisen [et al.] // *Nature*. – 2000. – Vol. 406. – P. 747-752.
75. Peterson L. M. Factors influencing the uptake of 18F-fluoroestradiol in patients with estrogen receptor positive breast cancer / L. M. Peterson, B. F. Kurland, J. M. Link [et al.] // *Nucl Med Biol*. – 2011. – Vol. 38, № 7. – P. 969-978.
76. Peterson L. M. Quantitative imaging of estrogen receptor expression in breast cancer with PET and 18F-fluoroestradiol / L. M. Peterson, D. A. Mankoff, T. Lawton [et al.] // *J Nucl Med*. – 2008. – Vol. 49, № 3. – P. 367-374.
77. Pinker K. Molecular imaging in breast Cancer - potential future aspects / K. Pinker, W. Bogner, S. Gruber [et al.] // *Breast Care (Basel)*. – 2011. – Vol. 6, № 2. – P. 110-119.
78. Rajendran J. G. Imaging hypoxia and angiogenesis in tumors / J. G. Rajendran // *Radiol Clin N Am*. – 2005. – Vol. 43, № 1. – P. 169-187.

79. Rasey J. S. Radiolabelled fluoromisonidazole as an imaging agent for tumor hypoxia / J. S. Rasey, W. J. Koh, J. R. Grierson [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1989. – Vol. 17, № 5. – P. 985–991.
80. Ravdin P. M. Compute program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer / P. M. Ravdin, L. A. Siminoff, G. J. Davis [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 980-991.
81. Riegger C. Whole-body FDG PET/CT is more accurate than conventional imaging for staging primary breast cancer patients / C. Riegger, J. Herrmann, J. Nagarajah [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2012. – Vol. 39, № 5. – P. 852-863.
82. Sanli Y. Increased FDG uptake in breast cancer is associated with prognostic factors / Y. Sanli // *Ann Nucl Med.* – 2012. – Vol. 26, № 4. – P. 345-350.
83. Schillaci O. Use of dual-point fluorodeoxyglucose imaging to enhance sensitivity and specificity / O. Schillaci // *Semin Nucl Med.* – 2012. – Vol. 42, № 4. – P. 267-280.
84. Shimoda W. The relationship between FDG uptake in PET scans and biological behavior in breast Cancer / W. Shimoda, M. Hayashi, K. Murakami [et al.] // *Breast Cancer.* – 2007. – Vol. 14, №3. – P.260-268.
85. Soerjomataram I. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer / I. Soerjomataram, M. W. J. Louwman, J. G. Ribot [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* – 2008. – Vol. 107, № 3. – P. 309-330.
86. Sörensen J. First-in-human molecular imaging of HER2 expression in breast cancer metastases using the ¹¹¹In-ABY-025 affibody molecule / J. Sörensen, D. Sandberg, M. Sandström [et al.] // *J Nucl Med.* – 2014. – Vol. 55, № 5. – P. 730-735.
87. Tateishi U. Comparative study of the value of dual tracer PET/CT in evaluating breast cancer / U. Tateishi, T. Terauchi, S. Akashi-Tanaka [et al.] // *Cancer Sci.* – 2012. – Vol. 103, № 9. – P. 1701-1707.
88. Tchou J. Degree of tumor FDG uptake correlates with proliferation index in triple negative breast cancer / J. Tchou, S. S. Sonnad, M. R. Bergey [et al.] // *Mol Imaging Biol.* – 2010. – Vol. 12, № 6. – P. 657-662.
89. Teixeira S. C. Evaluation of a hanging-breast PET system for primary tumor visualization in patients with stage I-III breast Cancer: comparison with standard PET/CT / S. C. Teixeira, J. F. Rebolledo, B. B. Koolen [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 2016. – Vol. 206, № 6. – P. 1307-1314.
90. Tolmachev V. A HER2-binding Affibody molecule labelled with ⁶⁸Ga for PET imaging: direct in vivo comparison with the ¹¹¹In-labelled analogue / V. Tolmachev, I. Velikyan, M. Sandström [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2010. – Vol. 37, № 7. – P. 1356-1367.
91. Tural D. Is there any relation between PET-CT SUVmax value and prognostic factors in locally advanced breast cancer? / D. Tural, D. Kivrak Salim, H. Mutlu [et al.] // *JBUON.* – 2015. – Vol. 20, № 5. – P. 1282-1286.
92. Turner N. C. Advances in the treatment of advanced oestrogen-receptor-positive breast cancer / N. C. Turner, P. Neven, S. Loibl [et al.] // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389, № 10087. – P. 2403-2414.
93. Ueda S. Clinicopathological and prognostic relevance of uptake level using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positronemission tomography/computed tomography fusion imaging (¹⁸F-FDG PET/CT) in primary breast cancer / S. Ueda, H. Tsuda, H. Asakawa [et al.] // *Jpn J Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 38, № 4. – P. 250-258.
94. van Kruchten M. PET imaging of oestrogen receptors in patients with breast cancer / M. van Kruchten, E. G. de Vries, M. Brown [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14, № 11. – P. 465-475.
95. Weigelt B. Histological types of breast cancer: how special are they? / B. Weigelt, F. C. Geyer, J. S. Reis-Filho // *Mol Oncol.* – 2010. – Vol. 4, № 3. – P. 192-208.
96. Wolff A. C. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update / A. C. Wolff, M. E. Hammond, D. G. Hicks [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 3997-4014.
97. Zhang J. The maximum standardized uptake value of ¹⁸F-FDG PET scan to determine prognosis of hormone-receptor positive metastatic breast cancer / J. Zhang, Z. Jia, J. Ragaz [et al.] // *BMC Cancer.* – 2013. – Vol. 13. – P. 42.
98. Zijlstra S. Synthesis and evaluation of a ¹⁸F-labelled recombinant annexin-V derivative, for identification and quantification of apoptot-

ic cells with PET / S. Zijlstra, J. Gunawan, W. Burchert // Appl Radiat Isot. – 2003. – Vol. 58, № 2. – P. 201-207.

РОЛЬ ПОЗИТРОННО-ЕМИСІЙНОЇ ТОМОГРАФІЇ В ДІАГНОСТИЦІ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

*П.О. Король, М.М. Ткаченко,
О.В. Щербіна*

В огляді розглянуто питання сучасних напрямків радіонуклідної діагностики, стадіювання, оцінки результатів радіонуклідної лігандної терапії, прогнозування та моніторингу раку молочної залози. Показано, що для постановки диференційованого діагнозу, моніторингу пацієнтів, а також для оптимізації терапевтичної тактики, необхідно узгоджувати застосування методів ПЕТ-візуалізації з критичними біологічними та патологічними станами, що включають експресію ER, PR та HER2, ангиогенез, гіпоксію, апоптоз та метаболічні зміни в мікрогенії пухлин молочної залози. Слід зазначити, що вкрай необхідним є подальше проведення клінічних досліджень з метою підвищення специфічності радіолігандів, оптимізації їх фармакокінетики та порівняння властивостей індикаторів для визначення їх ролі в діагностиці молекулярних підтипів раку молочної залози.

Ключові слова: рак молочної залози, позитронно-емісійна томографія, радіофармацевт.

РОЛЬ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*П.А. Король, М.Н. Ткаченко,
О.В. Щербина*

В обзоре рассмотрены вопросы современных направлений радионуклидной диагностики, стадирования, оценки результатов радионуклидной лигандной терапии, прогнозиро-

вания и мониторинга рака молочной железы. Показано, что для постановки дифференцированного диагноза, мониторинга пациентов, а также для оптимизации терапевтической тактики необходимо согласовывать применение методов ПЭТ-визуализации с критическими биологическими и патологическими состояниями, включающими экспрессию ЭР, ПР и HER2, ангиогенез, гипоксию, апоптоз и метаболические изменения в микрогении опухолей молочных желез. Необходимо дальнейшее проведение клинических исследований с целью повышения специфичности радиолигандов, оптимизации их фармакокинетики и сравнения свойств индикаторов для определения их роли в диагностике различных молекулярных подтипов рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, позитронно-эмиссионная томография, радиофармацевт.

THE ROLE OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF BREAST CANCER

*P.A. Korol, M.N. Tkachenko,
O.V. Shcherbina*

The review covers issues of modern trends in radionuclide diagnostics, staging, evaluation of the results of radionuclide ligand therapy, prediction and monitoring of breast cancer. It has been shown that for setting a differential diagnosis, monitoring patients, and also for optimizing therapeutic tactics, it is necessary to coordinate the use of PET imaging methods with critical biological and pathological conditions, including the expression of ER, PR and HER2, angiogenesis, hypoxia, apoptosis and metabolic changes in tumor microgenia mammary glands. Further clinical studies are needed to increase the specificity of radioligands, optimize their pharmacokinetics, and compare the properties of indicators to determine their role in the diagnosis of various molecular subtypes of breast cancer.

Key words: breast cancer, positron emission tomography, radiopharmaceutical.

Клінічні аспекти аутоагресивних проявів у хворих на депресію (огляд літератури)

Н.П. Отрощенко,
П.О. Отрощенко

Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця,
м. Київ

Вступ

Впродовж останнього десятиліття в усьому світі депресивні стани набувають загрозливих масштабів, наносять економічний збиток суспільству. За даними експертів ВООЗ до 2020 року депресія виходить на перше місце серед чинників інвалідизації. Проблема коморбідності депресії та суїцидальної поведінки, аутоагресивних проявів (АП) в психіатрії, психології, педагогіці та соціології визначає до неї особливий інтерес широкого кола фахівців. Хворі на депресію здійснюють суїциди в 30-40 разів частіше, при цьому 15 % вказаних хворих помирають від суїциду [14, 31, 32, 33, 34, 35]. У вітчизняній літературі опубліковані результати досліджень вчених, які свідчать про високий рівень суїцидальної активності в нашій країні. Показник поширеності самогубств в Україні складає 42 випадки на 100000 населення, що призводить до 70000 передчасних смертей [1, 3, 4, 5, 6, 14, 15, 19, 21, 23].

Депресія та суїциди поряд з пов'язаними зі стресом розладами, ефектами радіаційного впливу на головний мозок та органічним враженням головного мозку визнані експертами міжнародних форумів ООН пріоритетними напрямками психологічних і психіатричних наслідків для України після Чорнобильської катастрофи, яка спричинила цілу низку екологічних, соціальних, психологічних, медичних проблем, що за останні роки не втратили актуальності, а набули ще більшого значення. Проблеми діагностики проявів, лікування та профілактики АП при зазначених депресивних розладах не втрачають своєї актуальності для клінічної практики і теоретичної психіатрії. Однак, на сьогодні друкованих праць, присвячених вказаним питанням, недостатньо [2, 7, 8, 16, 17].

Мета роботи – вивчити вітчизняну та зарубіжну літературу з клінічних проявів АП при

депресії різної етіології, в тому числі радіаційної, та визначити шляхи підвищення рівня медичної допомоги хворим на вказані розлади.

Матеріал та методи дослідження

Для досягнення мети вивчалась вітчизняна та зарубіжна література з клінічних та параклінічних проявів аутоагресивної поведінки при депресії, яка пов'язана з радіаційними впливами, оцінювалась комплексна діагностика депресії у даної категорії хворих.

Депресії, пов'язані з радіаційними катастрофами, більшістю спеціалістів вважаються результатом комплексного впливу психогенних, радіаційних факторів і впливу традиційних факторів ризику, соматоневрологічної патології, генетичного та преморбідного чинників [7, 8, 13, 18].

У вітчизняних та зарубіжних публікаціях описані легкі, середнього ступеня та важкі депресії без психотичних та з психотичними розладами (МКХ-10); ендогенні, екзогенні та психогенні; циркулярні та не циркулярні. До групи ризику по депресії належать хворі, які виявляють зниження настрою з тривогою, смутком, тугою, байдужістю більшу частину дня, зниження розумово-мовної та рухової активності, інтересу до навколишнього, ангедонію, втомлюваність, відчуття зневіри, ідеї малоцінності, суїцидальні думки, аутоагресивні прояви, стійкі порушення сну, харчової поведінки, мають хронічне соматичне захворювання, резистентні до лікування алгії, не підтвержені клінічними та інструментальними методами, в анамнезі відмічаються обтяжена в плані депресії спадковість, особливості преморбиду, психічні травми, афективні розлади, АП, суїцидальні спроби. АП відмічаються у вигляді фантазій, думок, уявлень чи дій, спрямованих на самоушкодження чи са-

мознищення, і мотивуючих явних або прихованих намірів смерті [23]. Нозогенні реакції з АП, фобічні (24 %), паранойяльні (20 %) та компартмент- і детачмент-дисоціативні (56 %) описані у хворих на розлади особистості, шизотипові та афективні розлади при злоякісних новоутвореннях [19, 28, 29, 30].

Уточнюють клінічний діагноз експериментально-психологічні методики (Люшера, Спілбергера, ММРІ, діагностичні шкали Гамільтона, Зунга, Бека, Монтгомері-Асберг та ін.), дані біохімічних показників (характерні зміни дексаметазонової проби, рівня пролактину, перекисного окислення ліпідів, катехоламінінергічної та серотонінергічної систем), електрофізіологічні дослідження (ЕЕГ, РЕГ), дані комп'ютерної (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) [12, 16, 17, 18].

Депресії у постраждалих в результаті Чорнобильської катастрофи розглядаються як психогенні екстремальних ситуацій, серед яких виділяють непатологічні гіпотимічні реакції зі збереженням критичної оцінки оточуючого та здатністю до цілеспрямованої діяльності, психогенні невротичні депресивні реакції зі зниженням критичного ставлення до оточуючих подій та зниженням здатності до цілеспрямованої діяльності, психогенні депресивні стани з втратою критичного ставлення та втратою можливості цілеспрямованої діяльності, затяжні депресивні реактивні психози. У віддаленому періоді катастрофи такі розлади не досягають психотичного рівня. Незважаючи на наявність вираженої депресивної симптоматики, хворі залишаються активними, однак, гірше пристосовуються до змін, не вміють скористатися наданими пільгами, погано пристосовуються до нових умов життя. Характерним є відчуття провини перед загиблими близькими, відрази до життя, емоційно-вольові порушення, що виникають на тлі органічного захворювання головного мозку. Нерідко депресивні розлади менш виражені, на перший план виступає соматичний дискомфорт. Поряд з вказаними невротичними розладами спостерігається психопатоподібна симптоматика [1, 16, 17, 18].

Етіологічні, патогенетичні, клінічні, діагностичні та лікувальні проблеми при порушеннях здоров'я, в тому числі психічного, що пов'язані з аварією, розроблені в наступних напрямках: описані різні аспекти психовегетативних, невротичних, афективних шизофреноподібних, психоорганічних розладів, патохарактерологіч-

них змін особистості, розладів внаслідок зловживання алкоголем. Не залишаються поза увагою вчених виникнення психопатології та депресії в структурі патологічного розвитку особистості, переважно психосоматичного, а також психосоматичні аспекти виникнення психічних розладів, вплив радіаційної дози на формування депресії та суттєвий вплив депресії на психосоматичну захворюваність у постраждалих [7, 8].

На жаль, в зарубіжній літературі має місце тенденція всі медичні наслідки Чорнобилю зводити до „жебрацтва та стресу”, поряд з недооцінкою загально медичних та нейропсихіатричних наслідків [9, 13]. Вітчизняні фахівці зростання захворюваності ліквідаторів пов'язують не тільки з впливом іонізуючої радіації, а також з некоректним дизайном досліджень щодо контрольних груп, статистичної обробки даних, тощо. У вітчизняній та зарубіжній літературі триває дискусія про зв'язок між розладами здоров'я ліквідаторів та дозами опромінення, рентними установками, агравацією та соціально-економічними причинами [2]. В останні роки більшість дослідників визнають багатофакторну етіологію нервово-психічних порушень у постраждалих. Детальний аналіз нейропсихіатричних ефектів іонізуючих випромінювань, нові дані стосовно нейробіологічних механізмів дії радіації на головний мозок, сучасні докази патогенного впливу „малих доз” іонізуючого опромінення і розгляд дискусійних питань щодо ролі радіації і стресу в генезі нейропсихіатричних наслідків Чорнобильської катастрофи наведено у ряді монографій і публікацій.

Ядерні аварії з викидами токсичних речовин на атомних електростанціях Три-Майл-Айленда (США), Чорнобиля (Україна), Фукусіми (Японія) мають передбачувані наслідки впливу на психічне здоров'я людини: депресія, тривога, страх, неспокій, соматичні симптоми, що не мають чіткої органічної основи, збільшення кількості випадків зловживання алкоголем і наркотичними речовинами. Вказані наслідки, у тому числі, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), надзвичайно взаємпов'язані і зустрічаються у одних і тих самих груп осіб [9, 10].

Результати досліджень спеціалістів відзначають високий рівень самогубств і депресивних розладів у мешканців півдня Індії з високим фоном радіоактивності (штати Керал, Мадрас понад 15 мЗв на рік), у тих, хто зазнали впливу малих доз (0-90 мГр) після атомних бомбарду-

вань Хіросіми і Нагасакі, у естонських та литовських ліквідаторів. У ліквідаторів в Україні статистично значимо підвищена поширеність депресії (18,0 % і 13,1 % в контролі) і суїцидальної ідеї (9,2 % і 4,1 %). Частота виявлених депресивних розладів і суїцидальної поведінки у постраждалих в результаті аварії на ЧАЕС складала 13,9 %. Через 5-8 років після Чорнобильської катастрофи депресивні розлади спостерігалися у 25,5 % ліквідаторів з межевою психічною патологією. Причому у 75,8 % пацієнтів такі розлади перебігали в структурі невротоподібних розладів соматоневрологічного генезу [9, 10, 11].

Значні радіаційні надзвичайні ситуації призводять до виникнення депресивних розладів у постраждалих. Вказані розлади за час, що пройшов після аварії, змінюють свій характер під впливом низки зовнішніх та внутрішніх факторів, тобто відбувся їх певний клінічний патоморфоз. Психічна патологія у цих хворих дебютувала вегетативною дисфункцією (астено-вегетативні, вегетосудинні розлади або нейроциркуляторна дистонія у сполученні з субдепресивними розладами) [14, 15, 16, 17]. В учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС у віддалений період сформувалися гетерогенні за етіологією органічні психічні розлади з дефіцитом вербальної пам'яті, зниженням психічної працездатності, інтелектуальним зниженням, у генезі яких певне місце належить опроміненню: органічні астенічні розлади, органічні афективні розлади, легкі когнітивні розлади, органічні розлади особистості [7, 8, 9]. Депресивна симптоматика доповнюється астенічними проявами, а в деяких випадках апатією, байдужістю, появою тужливого афекту, часто відмічаються тривога і фобії. У 68 % спостережень депресивні розлади невротичного рівня поєднувались з астенічною, тривожною, фобічною, дисфоричною симптоматикою, інтелектуально-мнестичними та емоційно-вольовими порушеннями. Астенодинамічна та астенопатична депресія діагностується в структурі органічної психічної патології на фоні цереброваскулярних захворювань. Діагностика і верифікація поліетіологічних, включаючи радіаційний фактор, органічних психічних розладів, містить: а) дозу опромінення понад 0,3 Зв; б) трансформування соматоформних розладів до органічного ураження головного мозку; в) ознаки поліетіологічних, включаючи радіаційний фактор, органічних психічних розладів в УЛНА; г) відсутність психічної патології іншого генезу [13, 17].

При депресії невротичного рівня у ліквідаторів діагностують ознаки, подібні до променевої хвороби: мнестичні порушення, погіршення уваги, супутня хронічна соматична патологія (серцево-судинні розлади, бронхіти, пневмонії, виразкова хвороба шлунку та інші). Є свідчення про прогресивний перебіг цих відхилень з послідовною зміною етапів вегето-судинних і вегето-вісцеральних порушень, церебрально-органічною і соматогенною патологією, що призводить до зниження якості життя, інвалідизації та соціальної дезадаптації хворих і потребує сучасних підходів до лікування та реабілітації. Діагностика вказаних депресій має бути комплексною, включати в себе крім застосування клініко-психопатологічного та патопсихологічних досліджень, визначення дози опромінення, дезорганізованого або плаского типу ЕЕГ, наявності структурно-функціонального ураження головного мозку переважно лобних відділів і лівої скроневі доли з кірково-підкірковими зв'язками, глибоких структур мозку, порушення церебральної гемодинаміки внаслідок атеросклеротичних змін, гіпертонічного характеру судинного тону. Специфічними маркерами депресивних розладів та неспецифічного синдрому дезадаптації у опромінених являються порушення показників перекисного окислення ліпідів, виявлення в біологічних рідинах змін катехоламінової та серотонінергічної систем [12, 18, 20].

У ЛПА на ЧАЕС при гострій променевої хвороби (ГПХ) в 1987-1988 рр. депресію виявляли у 20 %, а в 2000-2001 рр. – у 54 %, що свідчить про збільшення частоти депресивних проявів з перебігом часу після опромінення. Зазначені хворі скаржаться на пригнічений настрій, зниження фізичної активності, загальмованість мислення, думки про власну неспроможність, передчуття нещастя, відчуття дискомфорту в грудній клітині. Зменшено відчуття задоволення від життя, похмуро сприймається теперішнє та майбутнє, знижена самооцінка та віра у власні сили. Загальмованість психічних процесів супроводжується послабленням потягів, зниженням апетиту, порушенням сну. При більш тяжкій ГПХ депресивні прояви супроводжуються в'ялістю і виснаженням, тобто перебігають у вигляді астено-динамічної депресії, при легкій ГПХ депресивні розлади супроводжуються подразливістю та гнівливістю [12].

У ліквідаторів після зовнішнього опромінення в дозах 0,0003-2,87 Грей на тлі психічної і

соматоневрологічної патології за механізмом «замкненого психосоматичного кола вторинно виникає зловживання алкоголем і залежність від нього, в той же час проблеми депресій при вживанні психоактивних речовин залишаються не розробленими [18].

За вираженістю клінічних проявів виділені депресії помірного ступеня у 57,8 % УЛНА, легкої – у 34,0 %, важкої – у 8,2 %. У переважній кількості випадків депресія в УЛНА діагностована в межах психічних розладів внаслідок пошкодження або дисфункції головного мозку, або внаслідок фізичної хвороби (МКХ-10: F06), розладів особистості та поведінки внаслідок хвороби, ушкодження і дисфункції головного мозку (МКБ-10: F07), а також судинної деменції (МКБ-10: F01). У клінічній картині депресивних розладів у ліквідаторів переважає астено-адинамічна і астено-апатична депресія з байдужістю, апатією, звуженням кола інтересів, відсутністю мотивації, адинамією, анергією (в 81 % випадків). Депресивна симптоматика у 46 % пацієнтів супроводжується тривогою, відчуттям постійного внутрішнього напруження і дискомфорту. Ступінь і глибина депресивних розладів асоційовані з суб'єктивним сприйняттям аварії, власною оцінкою свого стану здоров'я та сприйняттям отриманої дози опромінення. У віддалений період Чорнобильської катастрофи продовжується підвищення частоти депресивних розладів. Для покращення медичної допомоги хворим на депресії при радіаційних надзвичайних ситуаціях, попередження АП та збереження психічного здоров'я постраждалим необхідним вважається створення спеціалізованих бригад, мереж кризових центрів для попередження суїцидів, вдосконалення системи надання невідкладної та довготривалої допомоги, застосування чітких алгоритмів надання вказаної допомоги на всіх її етапах, створення системи державної та міжнародної спеціалізованої психіатричної та психологічної допомоги [7, 8, 11, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 31-35].

Таким чином, діагностика АП при депресії, пов'язаної з радіаційними впливами, виявляє поліетіологічні, різноманітні за клінічними проявами легкі, середньої важкості та тяжкі розлади. Депресія у віддаленому періоді характеризується астено-адинамічними та астено-апатичними рисами з байдужістю, апатією, звуженням кола інтересів, відсутністю мотивації, адинамією, анергією або тривогою, внутрішнім

напруженням, відчуттям дискомфорту, дисфоричними та обсессивно-фобічними симптомами.

Комплексна діагностика та диференційна діагностика АП при зазначеній депресії крім характерних клініко-психопатологічних проявів спирається на дані клінічних діагностичних шкал і лабораторно-інструментальних методів, зокрема біохімічних, ЕЕГ, РЕГ, КТ, МРТ, визначення дози опромінення, результати обстеження лікарів різних спеціальностей, наявність в анамнезі хворих радіаційних, психогенних, соматогенних, судинних, інтоксикаційних, інших чинників та характерній динаміці. Зазначена депресія може призвести до самогубства.

АП зумовлені психопатологічними закономірностями формування депресії, її тяжкістю, перебігом, провідною симптоматикою, дозовим навантаженням, психотравмуючою складовою, особливостями особистості, соматичного стану, залежністю від психоактивних речовин, міжособистісними відносинами, рівнем мікрота макросоціальної адаптації та відмічаються у вигляді фантазій, думок, уявлень, явних або прихованих намірів самогубства чи дій, спрямованих на самоушкодження та самознищення. Окремі аспекти етіології, патогенезу та попередження зазначених розладів зустрічаються лише в поодиноких роботах. Питання клінічних аспектів та алгоритму діагностики АП при депресії, пов'язаної з радіаційними аваріями, залишаються нерозробленими та вимагають проведення подальших теоретичних досліджень і практичних розробок, включення їх результатів в програми підготовки спеціалістів-психіатрів, наркологів, психотерапевтів, медичних психологів, активного впровадження в службі охорони здоров'я, що дозволить своєчасно виявити АП при вказаних розладах та попередити підвищення їх частоти, застосувати ефективну діагностичну та лікувальну стратегію, зменшити ризик негативних наслідків АП при депресії для здоров'я та життя, скоротити економічні витрати, пов'язані з зазначеною проблемою.

Висновки

Проведений аналіз вітчизняних та закордонних джерел літератури з питань клінічних та параклінічних АП при поліетіологічній депресії, яка пов'язана з радіаційними, психогенними, соматогенними, судинними, інтоксикаційними, преморбідними та іншими впливами, свід-

чить про недостатню розробленість проблеми. Необхідні подальші дослідження зазначеного напрямку, які дозволять науково обґрунтувати, розробити та впровадити алгоритм ранньої комплексної діагностики та диференційної діагностики АП при депресії з метою підвищення рівня соціальних, медичних та фінансово-економічних показників результативності допомоги вказаним хворим.

Література

1. Александровский Ю. А. Предболезненные психические состояния и пограничные психические расстройства / Александровский Ю. А. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 272 с.
2. Аварія на ЧАЕС: ризики уявні та істинні / Л. Н. Васильєв, С. А. Амірзян, Г. В. Кулініч [та ін.] // Укр. радіол. журнал, 2011. – Т. 1. – С. 371-375.
3. Бачериков А. Н. Клинико-психопатологические, патопсихологические особенности и принципы профилактики суицидального поведения у больных эндогенными экзогенными депрессиями / А. Н. Бачериков, М. М. Денисенко // Укр. вісн. психоневрол. – 2010. – Т. 18, вип. 4 (65). – С. 56-60.
4. Ваулин С. В. Факторы, определяющие тактику и стратегию оказания помощи лицам, совершившим суицидальную попытку / С. В. Ваулин, М. В. Алексеева // Психическое здоровье. – 2009. – № 7. – С. 21-28.
5. Кожина А. М. Современные подходы к психотерапии депрессивных расстройств, сопровождающихся суицидальным поведением / А. М. Кожина, Е. А. Зеленская // Медична психологія. – 2012. – №3. – С. 68-71.
6. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2011 році: Статистичний бюлетень. – К.: Державна служба статистики України, 2012. – 89 с.
7. Логановський К. М. Депресивні розлади при радіаційних надзвичайних ситуаціях / К. М. Логановський // Новая медицина тысячелетия. – 2012. – № 5. – С. 18 -26.
8. Логановский К. Н. Депрессия и ионизирующее излучение / К. Н. Логановский, З. Л. Василенко // Проблемы радиационной медицины та радіобіології. – 2013. – Вип. 18. – С. 200-219.
9. Логановский К. Н. Атомная нейропсихиатрия: 25 лет после Чернобыльской катастрофы / К. Н. Логановский // Новая медицина тысячелетия. – 2012. – № 2. – С. 26-41.
10. Логановский К. Н. Самоубийства и малые дозы ионизирующей радиации / К. Н. Логановский, Д. Е. Афанасьев, В. Ф. Федько // Новая медицина тысячелетия. – 2012. – № 2. – С. 41-48.
11. Логановський К. М. Науково-практичне обґрунтування медичного і психолого-психіатричного реагування при радіаційних аваріях, ядерному тероризмі та застосуванні тактичної та стратегічної ядерної зброї / К. М. Логановський, Л. В. Рушак // Радіологічний вісник. – 2015. – Вип. 3-4(56-57). – С. 19-22.
12. Морозов А. М. Клиника, динамика и лечение пограничных психических расстройств у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС / А. М. Морозов, Л. А. Крыжановская. – К.: Чернобыльинтеринформ, 1998. – 330 с.
13. Нейропсихіатричні ефекти в УЛНА на ЧАЕС. Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції / [Возіанов О. Ф., Бебешко В. Г., Базика Д. А. та ін.]; за ред. О. Ф. Возіанова, В. Г. Бебешка, Д. А.Базики. – К.: ДІА, 2007. – С. 251-262.
14. Сучасні проблеми суїцидології / [Аймедов К. В. та ін.]; під ред. П. В. Волошина, Н. О. Марута. – Харків: Строков Д. В., 2017. – 227 с.
15. Нециркулярні депресії / [Напреєнко О. К., Логановський К. Н., Сиропятов О. Г. та ін.]; за ред. проф. О.К. Напреєнка. – К.: Софія-А, 2013. – 624с.
16. Отрощенко Н. П. Алгоритм діагностики та лікування депресій при психічних розладах, спричинених техногенними аваріями / Н. П. Отрощенко // Актуальні проблеми психології. Екологічна психологія – 2016. – Т. VII. – Вип. 41. – С. 312 - 320.
17. Отрощенко Н. П. Характеристика депресии при органическом поражении головного мозга у пострадавших в результате радиационной катастрофы / Н. П. Отрощенко // Современные инновации. – 2016. – №6(8). - С. 76-78.
18. Отрощенко Н. П. Протирецидивна терапія депресії в попередженні суїцидальної поведінки при радіаційній надзвичайній ситуації/ Н.П. Отрощенко // Лучева діагностика, лучева терапія. – 2018. – №1. – С. 41-46.
19. Петелин Д. С. Нозогенные реакции с явлениями аутоагрессии (феномен откладывания при злокачественных новообразованиях: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.06 / Д. С. Петелин. – М., 2018. – 163 с.
20. Пострелко В. М. Синдром залежності від алкоголю в учасників ліквідації наслідків аварії

на Чорнобильській АЕС / В. М. Пострелко, К. М. Логановський, О. І. Чорний. – Київ: Київський національний торговельно-економічний університет, 2013. – 244 с.

21. Романів О. П. Суїцид: сучасні підходи до профілактики / О. П. Романів, О. О. Хаустова // Ліки України. – 2013. – №1(167). – С. 89-94.

22. Цыганков Б. Д. Суициды и суицидальные попытки (клиника, диагностика, лечение) / Б. Д. Цыганков, С. В. Ваулин. – Смоленск: СГМА, 2012 – 232 с.

23. Юрьева Л. Н. Клиническая суицидология / Л. Н. Юрьева. – Днепропетровск: Пороги, 2006. – 472 с.

24. Юрьева Л. Н. Профилактика суицидального поведения у пациентов с депрессивными расстройствами в контексте доказательной медицины / Л. Н. Юрьева // Український вісник психоневрології. – 2012. – Том 20, вип. 3(72), С. 238.

25. Юрьева Л. Н. Суицидологическая ситуация в Украине: статистика и эпидемиология / Л. Н. Юрьева, Е. А. Юрьев // Новости медицины и фармации – 2015. – № 540. – С. 30-34.

26. Bergen H. Shared characteristics of suicides and other unnatural deaths following non-fatal self-harm? A multicentre study of risk factors / H. Bergen, K. Hawton, N. Kapur [et al.] // J. Affect. Disord. – 2012. – Vol. 42 (4). – P. 727-741.

27. Bergen H. How do methods of non-fatal self-harm relate to eventual suicide? / H. Bergen, K. Hawton, K. Waters [et al.] // J. Affect. Disord. – 2012. – Vol. 136 (3). – P. 526-533.

28. Kaptein A. Illness Perceptions in Women with Breast Cancer – a Systematic Literature Review / A. Kaptein, J. Schones, M. Fischer [et al.] // Cur. Breast Cancer Rep. – 2015. – Vol. 7(3). – P. 117-126.

29. Kobayashi L. Cancer Fatalism, Literacy and Cancer Information Seeking in the American Public / L. Kobayashi, S. Smith // Health Educ. Behav. – 2016. – №43(4). – P. 461-470.

30. Kummer S. Measures of psychosocial factors the may influence help- seeking behavior in cancer: A systematic review of psychometric properties / S. Kummer, F. Walter, J. Chilcot // J Health Psychol. – 2017. – №1. – P. 13-59.

31. Nock M. K. Measuring the Suicidal Mind: Implicit Cognition Predicts Suicidal Behavior / M. K. Nock, J. M. Park, C. T. Finn [et al.] // Psychological Science. – 2010. – Vol. 21 (4). – P. 511-517.

32. Roelfs D. J. Losing life and livelihood: a systematic review and meta-analysis of unemployment and all-cause mortality / D. J.

Roelfs, E. Shor, K. W. Davidson, J. E. Schwartz // Soc. Sci. Med. – 2011. – Vol. 72 (6). – P. 840-854.

33. Sadock B. J. Inevitable suicide: a new paradigm in psychiatry / B. J. Sadock // J. Psychiatr. Pract. – 2012. – Vol. 18 (3). – P. 221-224.

34. Steeg S. The development of a population-level clinical screening tool for self-harm repetition and suicide: the ReACT Self-Harm Rule / S. Steeg, N. Kapur, R. Webb [et al.] // Psychol. Med. – 2012, Mar 7. – P. 1-12.

35. Yip P. S. Means restriction for suicide prevention / P. S. Yip, E. Caine, E. Yousuf [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 379 (9834). – P. 2393-2399.

КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ АУТОАГРЕСИВНИХ ПРОЯВІВ У ХВОРИХ НА ДЕПРЕСІЮ

*Н. П. Отрощенко,
П. О. Отрощенко*

Метою роботи є вивчення вітчизняної та зарубіжної літератури з клінічних аспектів і діагностики АП при депресії, в тому числі радіаційної етіології, та визначення шляхів підвищення рівня психолого-психіатричної допомоги хворим на вказані розлади.

Матеріал та методи. Вивчалась вітчизняна та зарубіжна література з клінічних проявів та діагностики АП при депресії, яка пов'язана з радіаційними впливами.

Результати. У статті наведено аналіз світових і вітчизняних даних з клінічних ознак АП у хворих на депресію. Проаналізовані точки зору спеціалістів з клінічних аспектів АП при депресії, пов'язаної з радіаційним, психогенним, соматогенним та іншими факторами. Вказані прояви відмічаються у вигляді фантазій, думок, уявлень, явних або прихованих намірів самогубства чи дій, спрямованих на самоушкодження та самознищення. Проаналізовані клінічні прояви та діагностика аутоагресивної поведінки при депресії, пов'язаної з радіаційними катастрофами, які вважаються результатом комплексного впливу психогенних, радіаційних факторів катастроф та впливом соматоневрологічної патології, генетичного та преморбідного чинників.

Висновки. Проведене дослідження підтверджує високий ризик виникнення АП при поліетіологічній депресії, недостатню розробленість питань діагностики клінічних проявів та необ-

хідність більш детального аналізу зазначеної проблеми, а також необхідність створення державних програм психолого-психіатричної допомоги для вказаних хворих.

Ключові слова: депресія, аутоагресивні прояви, суїциди, діагностика, профілактика, психолого-психіатрична допомога.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АУТОАГРЕССИВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ДЕПРЕССИЕЙ

*Н.П. Отрощенко,
П.О. Отрощенко*

Целью работы является изучение отечественной и зарубежной литературы по клиническим аспектам АП при депрессии, в том числе радиационной этиологии, для определения путей повышения уровня психолого-психиатрической помощи указанным больным.

Материал и методы. Изучалась отечественная и зарубежная литература по клиническим проявлениям и диагностике АП при депрессии, которая связана с радиационными влияниями.

Результаты. В статье приведен анализ мировых и отечественных данных клинических признаков АП у больных депрессией. Проанализированы точки зрения специалистов по вопросам клинических аспектов депрессии, связанной с комплексным влиянием психогенных, радиационных факторов и других традиционных факторов риска. АП описываются большинством специалистов в виде фантазий, мыслей, представлений, явных или скрытых суицидальных намерений или действий, направленных на самоповреждение или самоуничтожение. Проанализированы клинические проявления аутоагрессивного поведения при депрессии, связанной с радиационными катастрофами, комплексным воздействием психогенных, радиационных факторов катастроф и влиянием соматоневрологической патологии, генетического и преморбидного факторов.

Выводы. Проведенное исследование подтверждает высокий риск возникновения АП при полиэтиологической депрессии, недостаточную изученность вопросов диагностики клинических проявлений, необходимость более детального анализа проблемы, а также не-

обходимость создания государственных программ психолого-психиатрической помощи указанным больным.

Ключевые слова: депрессия, аутоагресивные проявления, суициды, диагностика, профилактика, психолого-психиатрическая помощь.

CLINICAL ASPECTS OF AUTOAGGRESSIVE MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH DEPRESSION

*N.P. Otroshchenko,
P.O. Otroshchenko*

Purpose. The main goal of the work is to study domestic and foreign literature on clinical aspects and diagnostics of autoaggressive manifestations (AM) at depression, including radiation etiology, and determination of ways to increase the level of psychological and psychiatric help to patients with these disorders.

Material and methods. We studied domestic and foreign literature on clinical manifestations and diagnostics of AM at depression associated with radiation effects.

Results. The article shows worldwide and local data analysis with clinical signs of AM patients with depression. The points of view of specialists on the clinical aspects of AM at depression associated with radiation, psychogenic, somatogenic and other factors are analyzed. The indicated manifestations are marked in the form of fantasies, thoughts, representations, explicit or hidden intentions of suicide or actions aimed at self-mutilation and self-destruction. Analyzed clinical manifestations and diagnostics of auto-aggressive behavior in case of depression associated with radiation catastrophes, which are considered as the result of complex influence of psychogenic, radiation factors of catastrophes and the influence of somatoneurological pathology, genetic and premorbid factors.

Conclusions. The study confirms the high risk of developing AM at depression, insufficient development of diagnostics of clinical demonstration requires more detailed analysis of this problem, also state programs of psychological and psychiatric care for these patients needed.

Key words: depression, auto aggressive manifestations, suicides, diagnostics, prevention, psychological and psychiatric help.

Тромбоэмболия легочной артерии: лучевая диагностика (обзор и портфолио)

Ф.И. Куликова^{1,2}, Н.Н. Колотилов³,
К. Alekseyenko⁴, Е.А. Абрамова¹,
Е.В. Горшкова², В.М. Байбаков¹

Днепропетровский медицинский институт традиционной и нетрадиционной медицины¹
КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова»²
ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины»³, г. Киев
Martin Health Physician Group Family Medicine⁴, Florida, USA

ВТЭ – венозная тромбоэмболия; **ВПВ** – верхняя полая вена; **ВТЭО** – венозные тромбоэмболические осложнения; **ДС** – доплеровское сканирование; **ЛА** – легочная артерия; **КТ** – компьютерная томография; **КТВ** – компьютерная томографическая венография; **МДКТ** – мультidetекторная КТ; **МРТ** – магнитно-резонансная томография; **МРА** – магнитно-резонансная ангиография; **НПВ** – нижняя полая вена; **СКТ** – спиральная КТ; **ТГВ** – тромбоз глубоких вен; **ТЭЛА** – тромбоэмболия легочной артерии; **ХОБЛ** – хронические обструктивные болезни лёгких; **ЭКГ** – электрокардиография; **ЭхоКГ** – эхокардиография; **2D-СТ-ЭхоКГ** – 2D-спекл-трекинг эхокардиографии; **Цель статьи** – обзор информативности технологий лучевой диагностики в аспекте идентификация ТЭЛА и презентация в рамках портфолио собственных данных.

Определения. ВТЭО являются собирательным понятием и охватывают ТГВ, тромбоз поверхностных вен (тромбофлебит) и ТЭЛА. В настоящее время ВТЭО остаются актуальной клинической и медико-социальной проблемой [23]. ТЭЛА – это окклюзия просвета основного ствола или ветвей ЛА частицами тромба, сформировавшегося в венах большого круга кровообращения или полостях правого сердца, переносимыми в малый круг кровообращения с током крови, и ассоциированная со снижением кровотока в лёгких [30].

Тромбоз ЛА – локальное тромбообразование в системе легочных артерий. Отличить локальное тромбообразование в малом круге кровообращения (у больных с сердечной недостаточностью, опухолями и др.) от эмболизации из других сосудистых регионов иногда

крайне сложно, поэтому чаще всего их рассматривают вместе как единый симптомокомплекс [31].

Элементы эпидемиологии и статистики. Острая ТЭЛА является наиболее серьезным клиническим проявлением ВТЭО. ТЭЛА в большинстве ситуаций – следствие ТГВ. Данные по ее эпидемиологии, факторам риска и естественному течению получены в исследованиях, в которых случаи ВТЭО анализировались в целом. Эпидемиология ТЭЛА устанавливается с трудом, так как эта болезнь может протекать бессимптомно либо быть случайной находкой. В некоторых случаях первым проявлением ТЭЛА бывает смерть [36].

В Украине статистика по ТЭЛА отсутствует, вероятная частота ее составляет 120-130 тыс. случаев в год, приближаясь к частоте инсультов [33]. Из обзора литературы [7] на основе одного достоверного источника и двух дискуссионных следует, что вероятная частота ТЭЛА в Украине составляет примерно 50 тыс. случаев в год, в том числе около 10 тыс. со смертельным исходом.

Смертность при нелеченной ТЭЛА приближается к 30 %, при адекватном лечении она может быть уменьшена до 2-8 %. Распространенность ТЭЛА (по данным вскрытий, составляет около 12-15 % среди госпитализированных пациентов) остается стабильной в течение последних десятилетий, что обуславливает ее общеклиническое значения [35].

В отечественной медицине ведутся работы по изучению ТЭЛА в различных аспектах [2-5, 7, 9-22, 24-29]. Так, например, в рамках специальности **патологическая анатомия** на основании ретроспективного (254 протокола пато-

логоанатомического исследования и медицинские карты стационарных больных) и проспективного (79 случаев смерти по причине ТЭЛА) исследований аутопсий и клинико-патоморфологических сопоставлений на базе Львовской областной больницы систематизированы особенности внутри- и внебольничной фатальной ТЭЛА. Впервые проведен комплексный анализ клинических данных, гемостазиологических показателей, результатов аутопсий пациентов, умерших от ТЭЛА в лечебном учреждении. Определена частота и проанализирована динамика фатальной ТЭЛА, установлены факторы и степени риска, заболевания и оперативные вмешательства, которые осложняются развитием ТЭЛА. Установлены причины смерти больных после хирургического и консервативного лечения ТЭЛА. Изучены патоморфологические проявления хронической прекапиллярной легочной гипертензии, обусловленной рецидивной ТЭЛА. Впервые на практическом материале систематизированы дефекты диагностических и лечебных мер профилактики внутрибольничной ТЭЛА. Исследовано влияние ятрогенной патологии – тромбозов вен, связанных с медицинскими манипуляциями, на развитие фатальной ТЭЛА [13].

Этиология. Закупорка ЛА может происходить тромбом, каплями жира костного мозга, воздухом, паразитами (аскаридами). Чаще всего ТЭЛА встречается при таких заболеваниях: флебитах и тромбофлебитах нижних, реже верхних конечностей, вен малого таза; новообразованиях различных органов; сердечно-сосудистых заболеваниях с выраженной кардиомегалией, большими пустотами левого и правого желудочков (митральный стеноз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, дилатационная кардиомиопатия, диффузные миокардиты, инфекционный эндокардит, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность и т.д.); парадоксальной тромбоэмболии с левого в правый желудочек при дефекте межжелудочковой перегородки; хирургических операциях, длительной иммобилизации конечностей, травмах.

ВТЭ – это результат взаимодействия между факторами риска пациента (как правило, перманентными) и ситуационными факторами риска (как правило, временными). Это широкий спектр предрасполагающих экзогенных и генетических факторов. ВТЭ может быть «спровоцированной» при наличии временных

или обратимых факторов риска (например, хирургическая операция, травма, иммобилизация, беременность, прием пероральных контрацептивов или гормонозаместительная терапия) в течение 3-6 месяцев перед постановкой диагноза [36] и «неспровоцированной» – при их отсутствии. ТЭЛА может развиваться при отсутствии всех известных факторов риска. Обширные травмы, хирургические операции, переломы нижних конечностей, протезирование суставов и повреждение спинного мозга являются мощными провоцирующими факторами [36]. Предрасполагающим фактором ВТЭ является рак. При разных вариантах рака риск ВТЭ варьируется: наибольший риск присутствует при гематологических злокачественных заболеваниях, раке легкого, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и злокачественных опухолях головного мозга. Рак является мощным фактором риска общей летальности после эпизода ВТЭ [2,3].

У женщин детородного возраста наиболее частым предрасполагающим фактором ВТЭ являются пероральные контрацептивы [36]. Если ВТЭ развивается во время беременности, она становится серьезной причиной материнской летальности. Наивысший риск присутствует в III триместре беременности и в течение 6 мес. после родов: в первые 3 мес. после родов риск ВТЭ в 60 раз выше, чем у небеременных женщин [36]. Экстракорпоральное оплодотворение также повышает риск ТЭЛА, связанной с беременностью. **Патогенез.** В развитии ТЭЛА сохраняет актуальность триада Вирхова: замедление кровотока, поражение эндотелия сосудов и повышение свертываемости крови, а также активация свертывания крови, повышение агрегации тромбоцитов, снижение фибринолиза; снижение синтеза плазмينا, антитромбина III, эндогенных антикоагулянтов; повышение активности ингибиторов плазминогена; увеличение синтеза вазоконстрикторов (тромбоксана, эндотелина, норадреналина, ангиотензина II), уменьшение вазодилатирующей функции сосудов (синтеза оксида азота, простациклина). Ведущим фактором развития гемодинамических расстройств при ТЭЛА является механическая обструкция легочного артериального русла, что приводит к резкому повышению давления в ЛА с развитием артериальной гипоксемии и дыхательной недостаточности. Увеличение сосудистого сопротив-

ления и повышение давления в ЛА приводит к развитию острого легочного сердца и правожелудочковой недостаточности [7]. Независимо от тяжести и причин развития, роли в танатогенезе, ТЭЛА всегда является осложнением разных болезней, травм и оперативных вмешательств. Согласно предписаниям МКБ-10 ТЭЛА становится самостоятельным заболеванием, представляя собой вид акушерской эмболии, будучи ятрогенным патологическим процессом [8].

Эксперимент. Известна методика получения ТЭЛА у мелких животных (путём внутривенного введения рентгеноконтрастных тромбоемболов из крови животного, приготовленных *in vitro*), которая позволяет моделировать её различные патофизиологические формы (массивная, простая, мелких ветвей и другие), развивающиеся микроциркуляторные, венти-

ляционные дисфункции и морфологические изменения в бронхо-лёгочной системе [9].

Несмотря на то, что проблемой ТЭЛА занимаются давно, существуют определенные разногласия по этиологии, патогенезу, распространенности и клинических проявлений этого патологического состояния. Даже в рамках утвержденных клинических рекомендаций в Украине и России по ТЭЛА, существует еще много открытых вопросов, а самой дискуссионной остается диагностическая тактика при подозрении на наличие тромбоемболических осложнений в системе ЛА [7].

Диагностика. При подозрении на ТЭЛА необходимо решить следующие задачи: подтвердить наличие эмболии; установить локализацию тромбоемболов в легочных сосудах; определить объем эмболического поражения сосудистого русла легких; оценить состоя-

Таблица 1.

Зависимость валидизированных критериев диагноза технологий диагностики ТЭЛА у больных без шока и гипотензии от клинической вероятности [36].

Диагностический критерий	Клиническая вероятность ТЭЛА				
	низкая	средняя	высокая	маловероятна	вероятна
Исключение ТЭЛА					
D - димер					
Отрицательный результат высокочувствительного метода	+	+	-	+	-
Отрицательный результат метода с умеренной чувствительностью	+	±	-	+	-
КТА легких					
Нормальный результат МДКТ	+	+	±	+	±
V/Q - сцинтиграфия:					
Нормальный результат	+	+	+	+	+
Неинформативный результат* и отрицательный результат проксимального КУЗИ	+	±	-	+	-
Подтверждение ТЭЛА					
КТА легких с выявлением как минимум сегментарной ТЭЛА	+	+	+	+	+
V/Q - сцинтиграфия с высокой вероятностью ТЭЛА	+	+	+	+	+
ТГВ при проксимальном КУЗИ	+	+	+	+	+

Примечание: * – результат сцинтиграфии с низкой или средней вероятностью ТЭЛА по классификации P10PED; «+» – надежные диагностические критерии, не требующие дальнейшего обследования; «-» – ненадежные критерии, рекомендуется дальнейшее обследование; «±» – противоречивые критерии (желательно дальнейшее обследование).

ние гемодинамики в большом и малом круге кровообращения; выявить источник эмболии, оценить вероятность ее рецидива. **Диагностическая тактика** при подозрении на ТЭЛА может варьировать в зависимости от доступности специфических методов диагностики в разных клиниках, опыта их применения и клинической ситуации. В таблице 1 представлен один из многочисленных вариантов выбора альтернативных диагностических алгоритмов.

Рентгенография. Проведение рентгенографии органов грудной клетки для выявления ТЭЛА сегодня считается малоинформативным. Большинство признаков являются непостоянными и недостаточно специфичными. Однако этот метод остается довольно распространенным и доступным при подозрении на патологию лёгких. К наиболее репрезентативным рентгенографическим признакам ТЭЛА относятся [20]: высокое и малоподвижное стояния купола диафрагмы в области повреждения легкого (этот признак имеет место в 40 % наблюдений, возникает вследствие уменьшения легочного объема в результате появления ателектазов и воспалительных инфильтратов); обеднение легочного рисунка (симптом Вестермарка) – более специфичный, однако относительно редкий признак ТЭЛА (5 % случаев); дискообразные ателектазы; инфильтраты легочной ткани (характерно для инфарктной пневмонии); симптом Хэмптона – клиновидные затемнения легочного поля, основанием обращённые к плевре; расширение тени верхней полой вены из-за повышения давления наполнения правых отделов сердца; увеличение размеров ЛА – взбухание второй дуги (легочного конуса) по левому контуру сердечной тени (признак Флейшнера); кардиомегалия (увеличение кардиоторакального индекса $> 0,5$).

Симптом Вестермарка обладает низкой чувствительностью (11 %) и высокой специфичностью (92 %) для диагностики ТЭЛА [51]. Проще говоря, симптом редко встречается при ТЭЛА, но когда он виден на рентгенограмме грудной клетки, он однозначно указывает на ТЭЛА.

Компьютерная томография. МСКТ обладает следующими преимуществами [10]: возможность комплексной оценки сосудистого русла на наличие тромбов в ЛА и в НПВ, венах таза и нижних конечностей (благодаря повышению скорости исследования); возмож-

ность исследования большой протяженности (более 1,0 м) и проведения комплексной оценки состояния сосудистого русла (вены нижней конечности, малого таза и НПВ); возможность выявления тромбов в субсегментарных артериях легкого; использование меньшего количества рентгеноконтрастного вещества без введения пробного болюса для определения пика концентрации в ЛА; наличие программы автоматического запуска сканирования при достижении заданной концентрации рентгеноконтрастного вещества в зоне интереса; возможность построения более качественных, чем на СКТ, мультипланарных, 3D и виртуальных изображений; получение томограмм высокого качества при применении существенно меньшей дозы облучения.

Проведено фундаментальное клиническое и инструментальное обследование 399 пациентов в возрасте от 20 до 85 лет (251 мужчина и 148 женщин) и 87 пациентов контрольной группы, которым выполнили комплекс клиничко-лабораторных исследований в аспекте сопоставления информативности СКТ, МСКТ, МРТ, ДС, ЭхоКГ, исследования крови на D-димер) [11]. На 1 пациента с выявленной ТЭЛА приходилось 3,7 исследований. Разработанные методики СКТ и МСКТ-ангиопульмографии непосредственно визуализируют тромбоэмболы в сосудистом русле легких. СКТ- и МСКТ-ангиопульмография имеют равные возможности в оценке ствола и главных ветвей ЛА. Чувствительность, специфичность и точность составили 100 %. На субсегментарном уровне отмечено преимущество МСКТ перед СКТ: чувствительность составила 98,2 %, специфичность – 96,2 %, точность – 98,5 % и 92,6%, 86,0% и 91,1% соответственно. Методика МСКТ-флебографии позволяет в рамках комплексного МСКТ исследования выявить источник ТЭЛА в системе ВПВ и НПВ. Чувствительность МСКТ-флебографии составила 98,6 %, специфичность – 90,9 %, точность – 97,8 %. Методика СКТ-флебографии (чувствительность – 98,4 %, специфичность – 89,3 %), точность – 97,7 %) может быть альтернативой МСКТ-флебографии, но в рамках отдельного от СКТ АПГ исследования. Изученная КТ-анатомия неизменной ЛА и ее ветвей с помощью СКТ и МСКТ показывает, что МСКТ визуализирует сосуды в системе ЛА диаметром 1,0 мм, СКТ – не менее 1,6 мм. Анализ данных позволил определить прямые и

косвенные признаки ТЭЛА. Абсолютным прямым признаком ТЭЛА был «дефект наполнения», встретившийся в 100 % случаев. Локальное расширение пораженного сосуда встретилось в 6,4-71,3 %) случаев в зависимости от локализации тромбоемболов. Симптом «ампутации сосуда» был зарегистрирован в 3,8-13,6 %. Наиболее информативный косвенный признак ТЭЛА – инфаркт легкого, наблюдавшийся у 40 % пациентов. Другие косвенные признаки обнаруживались реже: дисковидные ателектазы в 10,3-27,7 % случаев, симптом Вестермарка в 1,1-4,8 % случаев, плевральный выпот в 2,4-5,1 % и гидроперикард в 0,8-5,1 % случаев. Комплексное выполнение МСКТ исследования с постпроцессингом данных (мультипланарные и 3D реформации, виртуальная ангиоскопия) позволяет установить факт развития ТЭЛА и одновременно выявить ее источник. Чувствительность методики – 99,1 %, специфичность – 97,6 %, точность – 99,0 %. СКТ – метод выбора при диагностике ТЭЛА. Ее чувствительность – 97,1 %, специфичность – 93,6 %, точность – 96,3 % [11]. В исследовании PLOPED II установлена чувствительность 83 % и специфичность 96 % для МДКТ (преимущественно для 4 – детекторных томографов) [48]. В этом же исследовании подчеркнута важность клинической вероятности для прогностической роли МДКТ. У больных с низкой или средней клинической вероятностью ТЭЛА по Веллсу отрицательный результат КТА обладает высоким отрицательным прогностическим значением в отношении ТЭЛА (96 % и 89 % соответственно), тогда как при высокой клинической вероятности отрицательное прогностическое значение МДКТ составляет всего 60 %. Напротив, положительное прогностическое значение положительного результата МДКТ достаточно высоко (92-96 %) у больных со средней или высокой клинической вероятностью, но гораздо ниже (58 %) у больных с низкой клинической вероятностью ТЭЛА. Поэтому клиницисту следует быть особенно осторожным при расхождении клинической оценки с результатами МДКТ.

Отрицательный результат МДКТ является адекватным критерием для исключения ТЭЛА у больных с невысокой клинической вероятностью этого заболевания. Неясно, нужно ли при отрицательном результате КТ продолжать обследование больного с высокой клинической вероятностью. Обнаружение признаков ТЭЛА

на сегментарном или более проксимальном уровне при МДКТ является достаточным подтверждением ТЭЛА у больных с невысокой клинической вероятностью, однако положительное прогностическое значение МДКТ у больных с низкой клинической вероятностью ТЭЛА гораздо ниже, поэтому в этой ситуации требуется дальнейшее обследование больного, особенно если тромбы локализируются только в сегментарных или субсегментарных артериях.

КТВ расценивается как простой метод диагностики ТГВ у больных с подозрением на ТЭЛА, если эту процедуру можно комбинировать с КТА, используя только 1 внутривенную инъекцию контрастного вещества. В исследовании PLOPED II сочетание КТА с КТВ повышало чувствительность при диагностике ТЭЛА с 83 до 90 % при такой же специфичности (около 95 %), однако соответствующее увеличение отрицательного прогностического значения было клинически незначимым. При КТВ существенно повышается лучевая нагрузка, что нежелательно, особенно при обследовании молодых женщин [48]. Поскольку в исследовании PLOPED II при проведении КТВ и КУЗИ получены одинаковые результаты у больных с симптомами ТГВ [36, 48], при необходимости вместо КТВ рекомендуется использовать УЗИ. МСКТ целесообразно использовать для дифференциального диагноза, так как по информативности она не уступает селективной ангиопульмонографии, а по визуализации органов средостения превосходит последнюю [20]. Большинство клинических симптомов, лабораторных, ЭКГ и ЭхоКГ признаков достоверно не различаются у больных с различными причинами обострения ХОБЛ. Данные перфузионной сцинтиграфии у пациентов с ХОБЛ чаще, чем при других заболеваниях диагностически недостоверные, что обусловлено нарушением легочной перфузии в результате реактивной вазоконстрикции из-за бронхиальной обструкции.

МСКТ-ангиопульмонография – высокоэффективный метод ранней диагностики ТЭЛА у пациентов с ХОБЛ [17, 18].

КТ-ангиопульмонография позволяет быстро получить томографическое изображение сосудистого русла легких при непрерывном введении контрастного вещества во время единственного вдоха. Ограничение метода – относительно плохая визуализация периферических зон верхних и нижних долей легких. КТ-

ангиопульмонография является основным методом верификации диагноза при подозрении на ТЭЛА, причем ее точность сопоставима с точностью инвазивной ангиопульмонографии. Обобщение данных 15 диагностических исследований, в которых суммарно участвовали 3500 пациентов с вероятной ТЭЛА, показывает, что негативная предсказательная ценность КТ-ангиопульмонографии в отношении ТЭЛА составляет 99,1 %, а в отношении фатальной ТЭЛА – 99,4 %. Метод наиболее чувствителен в отношении выявления тромбоза в стволе ЛА, а также в ее долевых и сегментарных ветвях. В отношении тромбоза в субсегментарных ветвях ЛА чувствительность метода снижалась на 25-30 %, однако ее можно улучшить при использовании мультidetекторного сканера: в исследовании ROPEDII чувствительность МДКТ-ангиопульмонографии составила 83 %, а специфичность – 96 %. Дополнительным преимуществом СКТ является возможность обнаружения внесосудистых патологических процессов (таких как лимфаденопатия, опухоли легких, эмфизема и другие паренхиматозные заболевания легких, а также заболевания плевры) [36, 48].

КТ исследование должно включать сканирование не только грудной клетки, но и малого таза с проксимальным отделом бедер (для выявления тромбов в системе НПВ). Для более четкой визуализации тромбов в сегментарных и субсегментарных артериях КТ исследование необходимо проводить с толщиной среза 1,25 мм; для выявления изменений микроциркуляции легочной ткани должна выполняться высокоразрешающая КТ с толщиной среза 1,0 мм [24].

Портфолио. Информативность КТ визуализации ТЭЛА на 64-срезовом томографе может быть проиллюстрирована собственными наблюдениями (рис. 1-4).

Технологии МРТ при подозрении на ТЭЛА изучались неоднократно много лет [11, 41-43, 45, 46, 48-49, 52]. По итогам одного из первых фундаментальных исследований [11] МРТ не рекомендуется как метод первой диагностики ТЭЛА из-за длительности исследования, а значит возможной потери времени в ургентной ситуации при тяжелом состоянии пациента. Последующие исследования (в работе [48] обследован 371 пациент, в работе [45] – 274 пациента) показали, что эта технология не вполне пригодна для практического использования



Рис. 1. Пациент К., 68 лет. Тромбоз вен нижних конечностей. КТ-признаки массивной ТЭЛА. Инфаркт-пневмония в н/доле справа, более мелкие участки инфаркт-пневмоний базально слева.

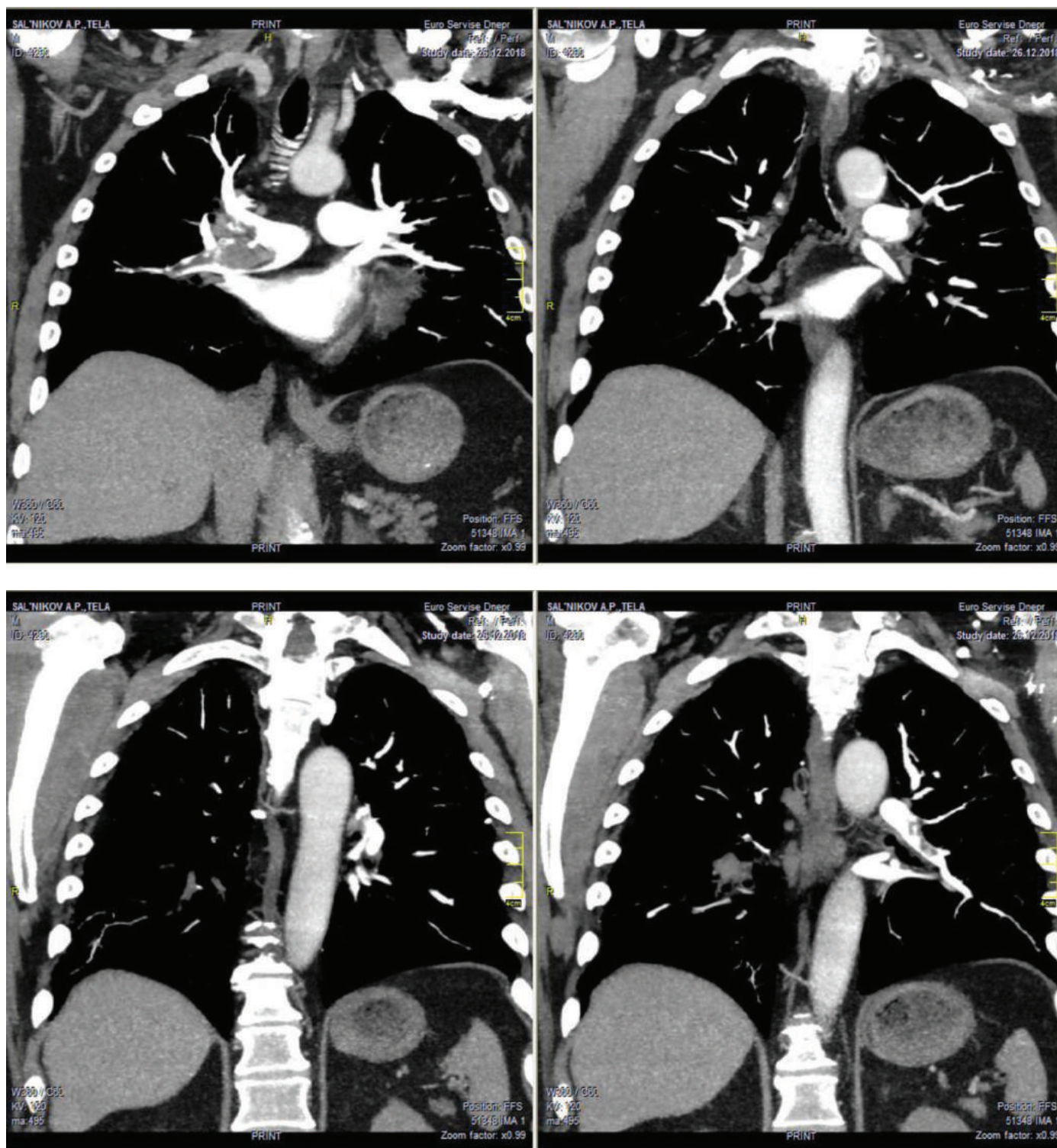


Рис. 2. Пациент С., 66 лет. Илеофemorальный тромбоз. Аневризма бедренной артерии. КТ-признаки массивной ТЭЛА. Признаки легочной гипертензии. Множественные обызвествлённые очаги в паренхиме легкого.

из-за низкой чувствительности, высокого количества диагностически неинформативных сканов и малой доступности в большинстве отделений неотложной помощи. Возможности МРТ визуализации лёгких, бронхиол и альве-

ол, их диффузных изменений ограничены низкой плотностью протонов, вызывающей низкое отношение сигнал/шум, и чувствительностью к артефактам искажения из-за большой границы раздела между воздухом и паренхи-

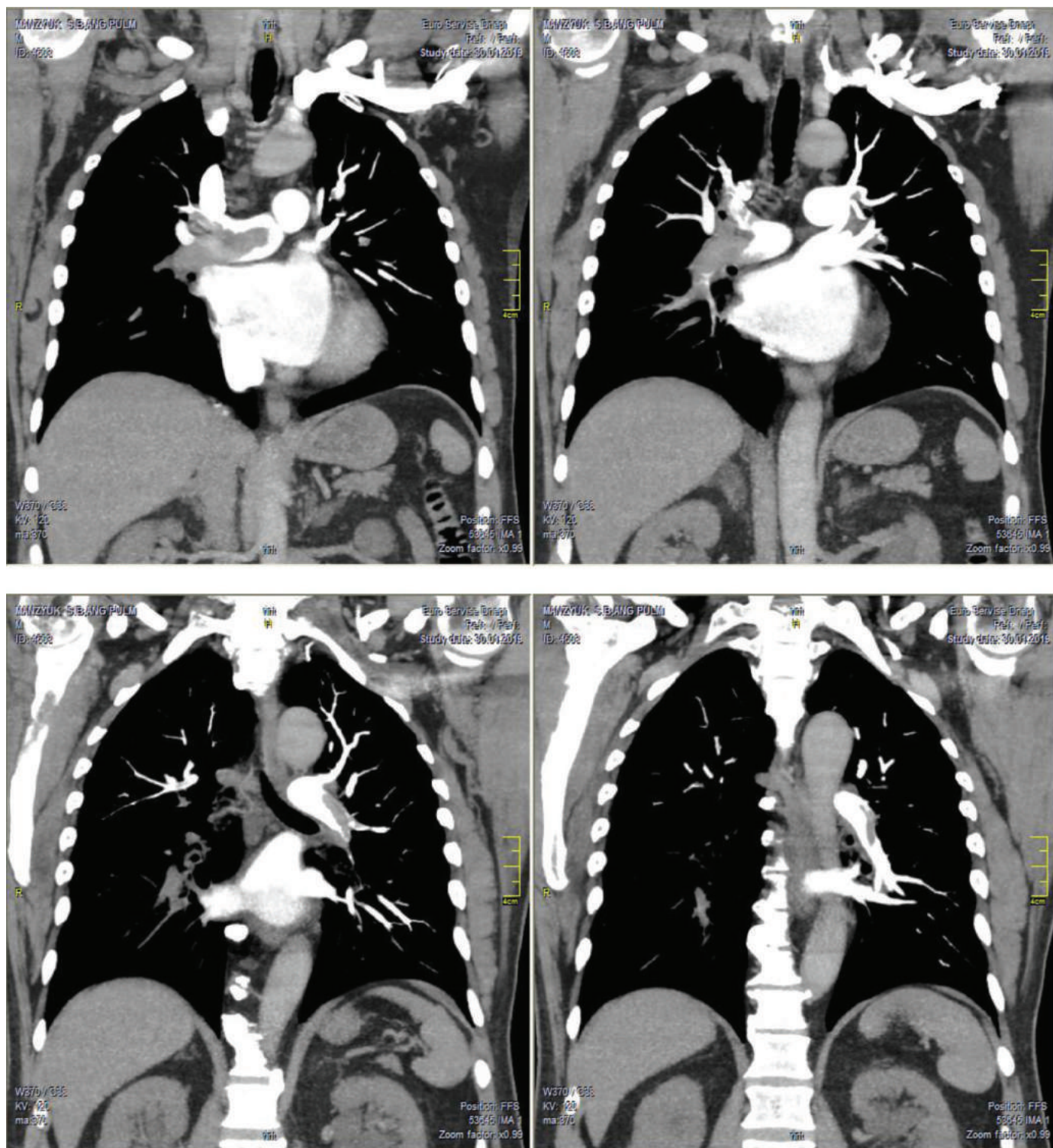


Рис. 3. Пациент М., 65 лет. Эндопротезирование бедренного сустава. Массивная ТЭЛА. Признаки портальной гипертензии. Единичный очаг S9 справа, вероятно фиброзного характера.

мой, дыхательных и сердечных сокращений, пульсирующего кровотока [11].

Тем не менее, исследования [49] 20 больных с ТЭЛА в возрасте от 24 до 85 лет и 20 здоровых добровольцев в возрасте от 27 до 64 лет, в режиме естественного дыхания с общим

временем исследования 20 минут, показали возможность при помощи диффузионно-взвешенной МРТ идентифицировать ТЭЛА, измерить коэффициент диффузии ЛЭ от центрального до субсегментарного уровней. Больше количество ЛЭ наблюдается при $b=50$, по

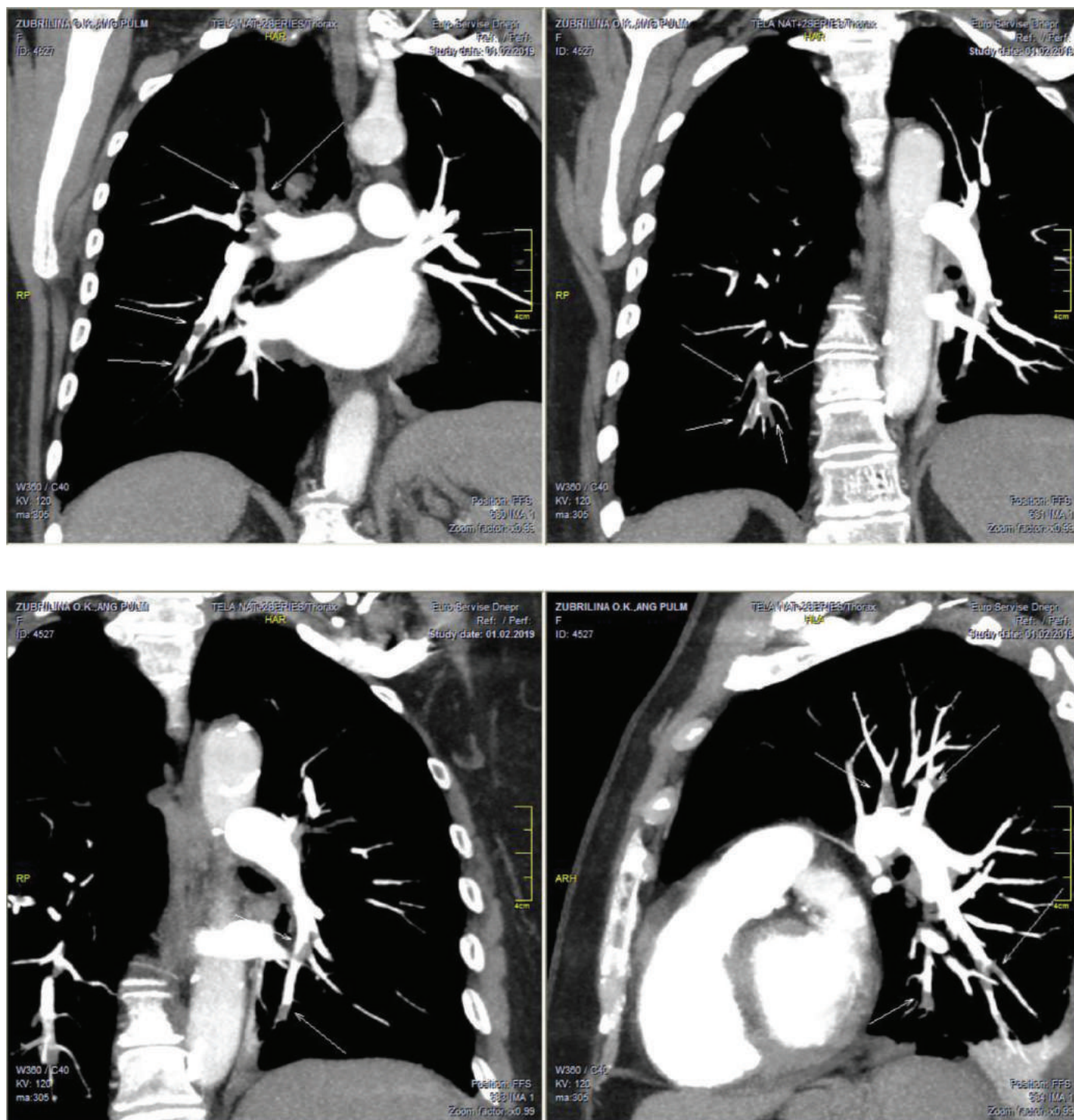


Рис. 4. Пациентка 3., 77 лет. В-клеточный хронический лимфолейкоз. Массивная ТЭЛА. Признаки легочной гипертензии. Участки уплотнения легочной ткани, вероятно инфаркты. Единичный обызвествленный очаг S10 справа, единичный очаг в S1+2 слева, вероятно фиброзного характера. Небольшое количество жидкости в плевральной полости с обеих сторон. Небольшое количество жидкости в полости перикарда.

сравнению с $b=400$ и $b=800$. Чувствительность при обнаружении ТЭЛА при всех значениях b составляет 90-100 %, в то время как специфичность – всего 15 % для $b=50$ и 60 % для $b=800$.

В работе [42] (Медицинский центр Университета Аризоны) в 2012 г. оценили информативность и показатели диагностической эффективности 3 технологий МРТ при обследовании 22 больных (табл. 2).

Таблица 2.

Показатели диагностической эффективности (%) технологий МРТ идентификации легочной эмболии по сегменту ЛА [42].

	Справа				Слева		
	ПЛА	ВД	СД	НД	ВД	Я	НД
МРА							
Ч	100	50	50	69	57	29	57
С	100	90	100	100	100	100	100
ППР	100	86	100	100	100	100	100
ПОР	100	60	71	55	83	75	57
T_1 -взвешенные 3D изображения							
Ч	100	67	70	81	57	43	93
С	100	100	100	100	100	100	100
ППР	100	100	100	100	100	100	100
ПОР	100	71	80	67	83	79	89
Градиентное T_2 (когерентное градиентное эхо)							
Ч	100	58	70	75	71	43	71
С	100	100	100	100	100	100	100
ППР	100	100	100	100	100	100	100
ПОР	100	67	80	60	88	79	67

Примечания: ПЛА – правая ЛА; ВД – верхняя доля; СД – средняя доля; НД – нижняя доля; Я – язычок; Ч – чувствительность; С – специфичность; ППР – прогностичность положительного результата; ПОР – прогностичность отрицательного результата. Тромбов в левой ЛА не было.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия (V/Q-сцинтиграфия) – это эффективная технология визуализации, оценки кровообращения легких [7, 18, 37] и определения соотношения вентиляции/перфузии: вентиляционная часть исследования определяет способность воздуха достигать всех частей легких, а перфузионная часть – насколько хорошо кровь циркулирует по сосудам легких. Радиоизотопные исследования легких – одни из наименее распространенных в Украине методик ядерной медицины [18]. По результатам [18] пульмонографии ТЭЛА была выявлена у 69,75 % больных. В 10 % случаев было выявлено поражение мелких ветвей ЛА, чего не было диагностировано при проведении КТ-АГ.

Данные проспективного рандомизированного исследования, включающего более 3400 пациентов с подозрением на легочную эмболию, свидетельствуют, что количество ложноотрицательных результатов при выполнении

V/Q-сцинтиграфии и МСКТА оказывается идентичным и составляет 1,0-1,2 % [37]. По чувствительности метод сцинтиграфии превосходит МСКТА поскольку позволяет выявить перфузионные нарушения в бассейне дистальных ветвей ЛА [17]. В исследовании [44] чувствительность МСКТА в диагностике ТЭЛА (при использовании 4-срезового компьютерного томографа) составила 86 %, а вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии – 97 %.

Перфузионную сцинтиграфию легких рекомендуется применять у пациентов с подозрением на ТЭЛА, которая не сопровождается шоком или гипотензией [15].

Перфузионная сцинтиграфия может служить дополнительным методом исследования в сочетании с СКТ/МСКТ при подозрении на ТЭЛА [11]. По материалам [10] перфузионная сцинтиграфия легких не позволяет установить точную локализацию тромбоэмболов, поскольку выявляет не сам пораженный со-

суд, а зону, которую он снабжает кровью. При появлении перфузионных дефектов, захватывающих долю или целое легкое, сцинтиграфия лишь в 81 % наблюдений позволяет подтвердить ТЭЛА. Наличие лишь сегментарных дефектов снижает этот показатель до 50 %, а субсегментарных – до 9 %.

Ультразвуковая диагностика. Методы ультразвуковой диагностики являются важными дополнительными методами уточняющей диагностики [11]. ЭхоКГ даёт информацию о состоянии камер сердца, клапанного аппарата и оценке легочной гипертензии (чувствительность – 93,1 %, специфичность – 81,3 %, точность – 96,1 %). В диагностическом алгоритме при распознавании ТЭЛА ДС занимает важное место и ее значение возрастает при комплексном применении с СКТ ангиопульмонографией и перфузионной сцинтиграфией (чувствительность ДС в выявлении источника ТЭЛА – 98,3 %, специфичность – 88,2 %, точность – 97,8 %). По мнению [20] к чувствительным и информативным методам выявления ТЭЛА принадлежит ЭхоКГ.

ЭхоКГ сейчас рассматривается как один из первоочередных методов диагностики для пациентов высокого риска, у больных же невысокого риска ЭхоКГ, как и уровень D-димеров, выполняет роль «сортировочного» метода обследования: она достоверно позволяет исключить диагноз ТЭЛА и своевременно ориентировать диагностический поиск в другом направлении. Однако у нестабильных пациентов высокого риска, которым невозможно подтвердить диагноз такими методами обследования, как КТ или вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия, положительные результаты ЭхоКГ могут расцениваться как косвенное доказательство ТЭЛА, что позволяет немедленно начать специфическое лечение.

В исследованиях [34] обследовано 104 больных с острой ТЭЛА, верифицированной с помощью МСКТ ангиографии ЛА. Всем больным проводили стандартную трансторакальную ЭхоКГ и 2D-СТ-ЭхоКГ. У 27,8 % больных с острой ТЭЛА при проведении ЭхоКГ признаки дисфункции правого желудочка отсутствуют. Нарушения сократительной способности правого желудочка у этих больных могут быть обнаружены с помощью посегментарных показателей 2D-СТ-ЭхоКГ. У больных с острой ТЭЛА с доказанной

дисфункцией ПЖ изменения сократительной способности могут быть уточнены при 2D-СТ-ЭхоКГ по снижению степени глобальной продольной деформации свободной стенки правого желудочка ($P < 0,001$) и сегментарной фракции выброса ($P < 0,001$) по сравнению с контролем.

Дистанционная инфракрасная термография. Варикозная болезнь и тромбоз нижних конечностей являются причиной ТЭЛА. В 68-75 % наблюдений причиной ТЭЛА является острый ТГВ тазобедренного сегмента и проксимальных отделов вен нижних конечностей (подколенно-бедренный сегмент) [4,12,16,28].

Отметим результат анализа опубликованных 150 статей об эффективности технологии для визуализации ТГВ за период с 1972 г. (1-ое исследование) по 2016 г. [47]: инфракрасная термография все еще является экспериментальным диагностическим тестом для пациентов с ТГВ и требует дополнительных проспективных клинических исследований для подтверждения теоретических преимуществ метода и предложения его возможного клинического применения. Обобщённые данные оценивают чувствительность и специфичность инфракрасной термографии в 80 % и 70 % соответственно. Чувствительность технологии ниже для более дистальной локализации. Среди состояний, которые могут быть причиной ложноположительных результатов – варикозное расширение вен, поверхностный тромбоз, лимфангит, инфекция, артрит, гематома, разрыв мышц, растяжение связок, воспаленная синовиальная киста, разрыв кисты Бейкера.

В то же время в работах [38, 40] показано, что термография может использоваться в качестве скринингового теста при диагностике ТГВ с помощью инновационного программного обеспечения постпроцессинга термограмм.

Технология (практически 40-летний опыт применения в Украине и СНГ для визуализации ТГВ [1, 6]) имеет импульс к развитию и использованию на базе собственного производства термографов III поколения с охлаждаемыми фотоприёмниками (в Украине – Физико-технический институт низких температур им. Б.И. Веркина НАН Украины [32]). Описан опыт применения термографии в сочетании с ультразвуковым исследовани-

ем для информативной оценки результатов лечения ТГВ [28].

Перспектива исследований. Единой адекватной классификации ТЭЛА не существует. Идеальная классификация должна позволить охарактеризовать: уровень эмболической окклюзии; степень нарушения перфузии лёгких; быстроту течения процесса; характер гемодинамических расстройств; риск смерти. Создание такой классификации вполне возможно на основе операторонезависимых неинвазивных технологий радиологической визуализации.

Литература

1. Андриянов А. Ю. Возможности комбинированной термографии в диагностике острого венозного тромбоза и посттромботической болезни вен нижних конечностей: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.27 / Андриянов Александр Юрьевич; [Волгогр. гос. мед. ун-т]. – Волгоград, 2008. – 26 с.
2. Ахметзянов Ф. Ш. Эхосемиотика тромбоземболии мелких ветвей легочных артерий у онкологических больных / Ф. Ш. Ахметзянов, И. А. Камалов // Поволжский онкологический вестник. – 2017. – №1 (28). – С. 22-30.
3. Ахметзянов Ф. Ш. Тромбоземболия легочной артерии и рак / Ф. Ш. Ахметзянов, И. А. Камалов // Поволжский онкологический вестник. – 2017. – №2 (29). – С. 4-7.
4. Баринов В. Е. Тромбоз авиапутешественников: факторы риска, особенности поражения и подходы к профилактике / В. Е. Баринов, К. В. Лобастов, Н. А. Кузнецов // Флебология. – 2011. – № 1. – С. 7-12.
5. Вихрова Н. Б. Лучевые диагностические технологии в оценке распространенности и структуры тромба в нижней полой вене у больных раком почки: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Вихрова Нина Борисовна; [Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина МЗ РФ]. – М., 2016. – 175 с.
6. Возианов А. Ф. Компьютерная термодиагностика / А. Ф. Возианов, Л. Г. Розенфельд, Н. Н. Колотилова, С.А. Возианов. – К., 1993. – 146 с.
7. Грабовський Ю. В. Значення радіологічних методів досліджень в діагностиці та оцінці ефективності лікування тромбоемболії легеневої артерії: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.23 / Грабовський Юрій Володимирович; [Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика]. – К., 2018. – 134 с.
8. Зайратьянц О. В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов: Справочник / О. В. Зайратьянц, Л. В. Кактурский. – М: МИА, 2008. – 424 с.
9. Золотницкая В. П. Микроциркуляторные расстройства в малом круге кровообращения при различных формах тромбоземболии легочной артерии: экспериментальное и клинко-рентгенорадиологическое исследование: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. биол. наук: спец. 14.00.16 / Золотницкая Валентина Петровна; [Санкт-Петербург. мед. ун-т]. – СПб., 1996. – 18 с.
10. Карасева М. А. Особенности оценки патологической анатомии полых вен с помощью компьютерной томографии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Карасева Марина Анатольевна; [Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского]. – М., 2016. – 129 с.
11. Королева И. М. Спиральная и мульти-спиральная компьютерная томография в диагностике тромбоземболии легочной артерии: дис. ... доктора мед. наук: 14.00.19 / Королева Ирина Михайловна; [Московская медицинская академия]. – М., 2004. – 221 с.
12. Кочмарева Е. А. Клиническое течение и исходы тромбоземболии легочной артерии в зависимости от клинических и лабораторно-инструментальных показателей: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Кочмарева Елена Анатольевна; [Рос. национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова], 2018. – 174 с.
13. Кузик П.В. Фатальна тромбоемболія легеневої артерії: клініко-патоморфологічна характеристика: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: 14.03.02 / Кузик Петро Васильович; Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького. – Л., 2010. – 20 с.
14. Кузнеченко А. А. Значение КТ-ангиографии в диагностике и оценке эффективности лечения тромбоземболии легочной артерии: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19 / Кузнеченко Андрей Андреевич; [Институт повышения квалификации федерального медико-биологического агентства]. – М., 2008. – 108 с.
15. Кундін В. Ю. Можливості перфузійної сцинтиграфії легень у діагностиці тромбоем-

болії легеневої артерії та хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії / В. Ю. Кундін, М. В. Сатир, І. В. Новерко // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. – 2017. – № 2. – С. 33-39.

16. Леонтьев С. Г. Массивная тромбоемболия легочных артерий: диагностическая и лечебная тактика: дис. ... доктора мед. наук: 14.01.26 / Леонтьев Станислав Геннадьевич; [Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева]. – М., 2015. – 196 с.

17. Мечев Д. С. Досвід діагностики тромбоемболії легеневої артерії у пацієнтів із хронічною обструктивною хворобою легень / Д. С. Мечев, Ю. В. Грабовський // Наукові праці [Чорноморського державного університету імені Петра Могили комплексу «Києво-Могилянська академія»]. Серія : Техногенна безпека. Радіобіологія. – 2015. – Т. 261, Вип. 249. – С. 126-128.

18. Мечев Д. С. Тромбоемболия легочной артерии: значение современных радиологических методов исследования / Д. С. Мечев, Ю. В. Грабовский // Український радіологічний журнал. – 2015. – Т. 23, вип. 4. – С. 35-37.

19. Недомолкина И. А. Компьютерная томография с волюметрией в диагностике поврежденных легких и оценке риска развития легочных осложнений у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Недомолкина Ирина Анатольевна; [Военно-медицинская академия]. – СПб., 2017. – 164 с.

20. Нетяженко В. З. Тромбоемболия легеневої артерії: сучасні погляди на діагностику та лікування / В. З. Нетяженко, О. М. Пленова, О. П. Гаврилюк, В. В. Таранчук // Медицина неотложных состояний. – 2013. – № 2. – С. 131-142.

21. Нижниченко В. Б. Профилактика, диагностика и лечение тромбоемболии легочной артерии: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Нижниченко Владимир Борисович; [Государственный научный центр лазерной медицины]. – М., 2009. – 131 с.

22. Ніконенко А. С. Діагностика і тромболітична терапія тромбоемболії легеневої артерії / А. С. Ніконенко, А. А. Ніконенко, В. В. Осауленко // Проблеми клінічної педіатрії. – 2014. – № 2. – С. 71-75.

23. Основы клинической флебологии / Под ред. Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Шико, 2013. – 336 с.

24. Перец В. И. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике и определении тактики лечения тромбоемболии легочной артерии у больных с хирургическими сердечно-сосудистыми заболеваниями: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19 / Перец Валентина Ивановна; [Военно-медицинская академия]. – СПб., 2005. – 134 с.

25. Петров А. Н. Совершенствование методов прогнозирования и профилактики тромбоемболий легочной артерии у тяжелораненых и пострадавших с политравмой: дис. ... доктора мед. наук: 14.01.17 / Петров Александр Николаевич; [Военно-медицинская академия]. – СПб., 2016. – 345 с.

26. Посохов И. Н. Немассивная тромбоемболия лёгочной артерии при постоянной электрокардиостимуляции в клинике внутренних болезней: автореферат дис. на соискание уч. степени доктора мед. наук 14.00.05; 14.00.06/ Посохов Игорь Николаевич; [Сибирский медицинский университет]. – Томск, 2006. – 32 с.

27. Пронин А. Г. Диагностика тромбоемболии легочной артерии у больных хронической сердечной недостаточностью: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Пронин Андрей Геннадьевич; [Военно-медицинская академия]. – 2016. – 117 с.

28. Профилактика тромбозов вен нижних конечностей и тромбоемболии легочной артерии у неврологических больных в условиях реанимационного отделения с использованием прерывистой пневмокомпрессии / И. Д. Стулин, О. А. Подгорная, Ф. А. Селезнев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118(10). – С. 25-29.

29. Рудік М. В. Комп'ютерно-томографічна ангіопульмонографічна діагностика тромбоемболії легеневої артерії та її ускладнень: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.23 / Рудік Микола Валерійович; [Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика] – 2018. – 150 с.

30. Ройтберг Г. Е. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система / Г. Е. Ройтберг, А. В. Струтынский. – М.: «Издательство БИНОМ», 2003. – 856 с.

31. Руководство по кардиологии / под ред. В.Н. Коваленко. – К. МОРИОН, 2008. — 1424 с.

32. Термографы ФТИНТ НАН Украины: медицинский аспект / Г. В. Шустакова, Ю. А. Винник, Г. С. Ефимова [и др.] // Лучевая диа-

гностика, лучевая терапия. – 2013. – № 1. – С. 27- 33.

33.Тодуров Б. М. Венозний тромбоемболізм: ефективність діагностики та надання медичної допомоги в сучасних умовах / Б. М. Тодуров, А. І. Ячник, Г. І. Ковтун [и др.] // Український кардіологічний журнал. – 2015. – № 6. – С. 25-32.

34.Целуйко В. Й. Можливості 2D-спеклтрекінг ехокардіографії щодо діагностики дисфункції правого шлуночка у хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії / В. Й. Целуйко, С. М. Сухова, К. Ю. Кіношенко, Л. М. Яковлева // Український кардіологічний журнал. – 2017. – № 1. – С. 70-75.

35.Ячник А. І. Тромбоемболія легеневої артерії: клінічні та діагностичні особливості перебігу за даними роботи спеціалізованої кардіохірургічної установи / А. І. Ячник, С. І. Машковська, А. Н. Поступальський // Практикуючий лікар. – 2016. – № 1. – С. 8-13.

36.2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism – web addenda. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS) / S. V. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli // Eur Heart J. – 2014. – Vol. 35(43). – P. 3033-3069.

37.Anderson D. R. Computed tomographic pulmonary angiography vs. ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. A randomized controlled trial / D. R. Anderson, S. R. Kuhn, M. A. Rodger // JAMA. – 2007. – Vol. 298. – P. 2743-2745.

38.Deng F. Infrared thermal imaging as a novel evaluation method for deep vein thrombosis in lower limbs / F. Deng, Q. Tang // Medical physics. – 2012. – Vol. 39. – P. 7224-7231.

39.Imaging of acute pulmonary embolism: an update/ A. J. E. Moore, J. Wachsmann, M. R. Chamrathy [et al.] // Cardiovasc Diagn Ther. – 2018. – Vol. 8(3). – P. 225-243.

40.Каçmaz S. The Use of Infrared Thermal Imaging in the Diagnosis of Deep Vein Thrombosis / S. Каçmaz, E. Erçelebi, S. Cindoruk // Infrared Physics & Technology. – 2017. – Vol. 86. – P. 120-129.

41.Magnetic resonance angiography for the primary diagnosis of pulmonary embolism: A review from the international workshop for pulmonary functional imaging / N. Tsuchiya, E. J.

R. van Beek, Y. Ohno [et al.] // World Journal of Radiology. – 2018. – Vol. 10, N 6. – P. 52-64.

42.MR imaging of pulmonary embolism: diagnostic accuracy of contrast-enhanced 3D MR pulmonary angiography, contrast-enhanced low-flip angle 3D GRE, and nonenhanced free-induction FISP sequences / B. Kalb, P. Sharma, S. Tigges [et al.] // Radiology. – 2012. – T. 263. – P. 271-278.

43.Mudge C. S. Feasibility of detecting pulmonary embolism using noncontrast MRI / C. S. Mudge, T. T. Healey, M. K. Atalay// ISRN Radiol. – 2013. – Vol. 33. – 729271. doi:10.5402/2013/729271

44.Reinartz P. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT / P. Reinartz, J. E. Wildberger, W. Schaefer // J. Nucl. Med. – 2004. – Vol. 45. – P. 1501-1508.

45.Revel M. P. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the IRM_EP study / M. P. Revel, O. Sanchez, S. Couchon // Thromb. Haemost. – 2012. – Vol. 10 (5). – P. 743-750.

46.Sardanelli F. MR imaging in pulmonary embolism: does it have a future?/ F. Sardanelli // Clinical and Translational Imaging. – 2014. – Vol. 2, Issue 5. – P. 439-441.

47.Shaydakov M. E. Effectiveness of infrared thermography in the diagnosis of deep vein thrombosis: an evidence-based review / M. E. Shaydakov, J. A Diaz // Journal of Vascular Diagnostics and Interventions. – 2017. – Vol. 5. – P. 7-14.

48.Stein P. D. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III) / P. D. Stein, T. L. Chenevert, S. Fowler // Ann. Intern. Med. – 2010. – Vol. 152 (7): – P. 434-443.

49.Vargas P. R. Diffusion-weighted imaging in acute pulmonary embolism: a feasibility study / P. R. Vargas, M. Skorpil, E. Westlund // Acta Radiol Open. – 2018. – 7(6). – 2058460118783013. Published 2018 Jun 25. doi:10.1177/2058460118783013.

50.Vidmar J. Multiparametric MRI in characterizing venous thrombi and pulmonary thromboemboli acquired from patients with pulmonary embolism / J. Vidmar, E. Kralj, F. Bajd // J Magn Reson Imaging. – 2015. – Vol. 42. – P. 354-361.

51. Westermarck N. On the roentgen diagnosis of lung embolism / N. Westermarck // Acta radiologica. – 1938. – Vol.19. – P. 357-372.

52. Yue K. Diagnosis efficiency for pulmonary embolism using magnetic resonance imaging method: a meta-analysis/K. Yue//Int. J. Clin. Exp. Med. – 2015. – № 8. – P. 14416-14423.

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ: ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (ОБЗОР И ПОРТФОЛИО)

*Ф.И. Куликова, Н.Н. Колотилов,
К. Alekseyenko, Е.А. Абрамова,
Е.В. Горшкова, В.М. Байбаков*

Цель статьи – обзор информативности технологий лучевой диагностики в аспекте идентификации тромбоемболи легочной артерии (ТЭЛА) и презентация в рамках портфолио собственных данных. ТЭЛА – это окклюзия просвета основного ствола или ветвей легочной артерии частицами тромба, сформировавшегося в венах большого круга кровообращения или полостях правого сердца, переносимыми в малый круг кровообращения с током крови, и ассоциированная со снижением кровотока в лёгких.

Рассмотрены аспекты этиологии, патогенеза, диагностической тактики, информативность технологий визуализации ТЭЛА: рентгенография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и ангиография, эхокардиография, 2D-спекл-трекинг эхокардиографии, доплеровское сканирование, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия, дистанционная инфракрасная термография.

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ: ПРОМЕНЕВА ДІАГНОСТИКА (ОГЛЯД І ПОРТФОЛІО)

*Ф.І. Кулікова, М.М. Колотілов,
К. Alekseyenko, Е.А. Абрамова,
О.В. Горшкова, В.М. Байбаков*

Мета статті – огляд інформативності технологій променевої діагностики в аспекті

ідентифікації тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) і презентація в рамках портфоліо власних даних. ТЕЛА – це оклюзія просвіту основного стовбура або гілок легеневої артерії частками тромбу, що сформувався в венах великого кола кровообігу або порожнинах правого серця, які переносяться в мале коло кровообігу з потоком крові, і асоційована зі зниженням кровотоку в легенях.

Розглянуто аспекти етіології, патогенезу, діагностичної тактики, інформативності технологій візуалізації ТЕЛА: рентгенографія, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія і ангиографія, ехокардіографія, 2D-спекл-трекінг ехокардіографії, доплерівське сканування, вентиляційно-перфузійна сцинтиграфія, дистанційна інфрачервона термографія.

PULMONARY ARTERY THROMBOEMBOLIA: RADIATION DIAGNOSTICS (REVIEW AND PORTFOLIO)

*F.I. Kulikova, N.N. Kolotilov,
K. Alekseyenko,
E.A. Abramova, E.V. Gorshkova,
V.M. Baybakov*

The purpose of the article is to review the informativeness of radiation diagnostic technologies in terms of the identification of pulmonary artery thromboembolism and the own data presentation within portfolio framework. Pulmonary artery thromboembolism is the occlusion of the main trunk lumen or pulmonary artery branches by thrombus particles formed in the veins of the circulation system or cavities of the right heart, transferred to the pulmonary circulation with blood flow, and associated with a decrease in blood flow in the lungs.

The aspects of etiology, pathogenesis, diagnostic tactics, informativity of pulmonary artery thromboembolism imaging technologies – radiography, computed tomography, magnetic resonance imaging and angiography, echocardiography, 2D-speckle-tracking echocardiography, Doppler scanning, ventilation-perfusion scintigraphy, remote infrared thermography – are considered.

Radiological pharmacology: Glutoxim

**N.N. Kolotilov¹, A. Alekseyenko²,
I.V. Andrushchenko^{1,3},
S. Anton⁴, E.V. Khomyak⁵**

SI "Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"¹, Kyiv
Martin Health Physician Group Family Medicine², Florida, USA
Bogomolets National Medical University³, Kyiv
EMEX Medical⁴, Germany
Днепровский медицинский институт традиционной и нетрадиционной медицины⁵

Glutoxim (C₂₀H₃₂O₁₆N₆S₂, bis-(gamma-L-glutamyl)-L-cysteinyl-bis-glycine disodium salt) is a natural metabolite, a low-molecular regulatory peptide with hemo-immunomodulatory properties, a representative of thiopoietins, a structural analogue of glutathione – an antioxidant that protects the cell from toxic free radicals and generally determines the redox characteristics of the intracellular environment. This is the only registered drug, the pharmacological activity of which is mediated by the ability to restore the situation specific level of production of defensins.

Glutoxim is applied in adults for the prevention and treatment of secondary immunodeficiency states associated with radiation, chemical and infectious factors; for the restoration of the suppressed immune reactions and the depressed state of bone marrow hematopoiesis; to increase the body's resistance to various pathogenic effects – infection agents, chemical and/or physical factors (intoxication, radiation); as hepatoprotective agent for chronic viral hepatitis B and C; to potentiate the therapeutic effects of antibacterial treatment of chronic obstructive pulmonary diseases; for the prevention of postoperative purulent complications.

Solution for injection of 10 and 30 mg/ml is used as a part of combined anti-tuberculosis therapy for severe common forms of tuberculosis of all localizations, in the presence of mycobacterium tuberculosis drug resistance, for the prevention of chronic hepatitis exacerbations in tuberculosis positive patients on the background of anti-tuberculosis therapy, for the treatment of toxic complications of tuberculosis therapy.

Injection solution is also applied as a part of psoriasis combined therapy, including moderate and severe forms with the presence of erythroderma, arthropathy.

Glutoxim is used in oncology for the combined therapy of malignant neoplasms, for the prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy toxic manifestations (serves to reduce hemo- and hepatotoxic action). Glutoxim contributes to the effective restoration of bone marrow hematopoiesis of antitumor therapy. Glutoxim eliminates or alleviates nonspecific disease syndrome manifestations (anemia, fatigue, appetite loss, increased pain sensitivity) [4, 5, 7].

The results of Glutoxim (10 mg/kg) prophylactic and therapeutic intraperitoneal administration for the survival of irradiated mice are presented in the Table.

The effect of Glutoxim (10 mg/kg) on the survival of mice irradiated at a dose of 7.3 Gy [1].

Group	Injection time, h	Survival, %
Irradiation (control group)	–	30
Irradiation + Glutoxim	-24	55
	+1, 24, 48 и 72	60
	-24, +1, 24 и 48	50

The drug was used in 3 series of experiments: prophylactic administration – 2 hours before irradiation; therapeutic – 1, 24, 48, 72 hours after exposure, prophylactic-therapeu-

tic – 24 hours before and 1, 24, 48, 72 hours after irradiation.

In all experimental groups there was an increase in the survival rate of irradiated animals by 20-30 % compared to the control group. It should be noted the stability of Glutoxim radioprotective effect in prophylactic and therapeutic options.

Radiation therapy of the oropharyngeal cancer. Radical radiotherapy of the oropharyngeal cancer with total focal dose = 60-66 Gy in 90-100 % of cases, despite ongoing sanitation of the oral mucosa, is accompanied by the development of radiation stomatitis and in 70-80 % of patients – by post-radiation hemodepression in the form of lympho-neutrophilia and thrombocytopenia. A well-founded and approved method for the prevention and treatment of complications with Glutoxim at radical radiotherapy in patients with oropharyngeal cancer can significantly improve the immediate results treatment of. 1. It is recommended to inject 2 ml 3% Glutoxim solution intramuscularly 30 to 60 minutes after the next exposure fraction every other day (3 times a week) for the entire period of radiotherapy (15 to 18 injections for 3 months). Partial and complete regression of the oropharyngeal cancer was observed in 83.5 % of patients (in the control group – in 61.5 % of patients). Glutoxim application in the program of radical radiotherapy for patients with oropharyngeal cancer provides the improvement in the patients' life quality (from 60 to 90 % according to Karnovsky), prevention and treatment of radiation stomatitis and hemodepression. The severity of radioepitheliitis clinical manifestations decreases by an average of 2-3 times by the completion of radiotherapy, and such symptoms as sore throat, confluent epitheliitis, erosion, ulcers and necrosis are not observed [1].

Breast cancer surgery. Glutoxim should be advisable in the surgical treatment of patients with breast cancer to prevent postoperative complications and accelerate reparative processes in the surgical wound according to the following scheme: 60 mg intravenously directly before surgery, then 60 mg subcutaneously from the 1st to 5th days of the postoperative period and further 3 more injections of 60 mg subcutaneously every other day [10]. The terms of wound healing was 33.0 ± 1.1 days (in control – 39.1 ± 0.9) reliably ($p < 0.001$) indicate the positive effect of Glutoxim on reparative processes. The life quality indicators (well-being, physical activity and mood) in

patients after chemotherapy in combination with Glutoxim were statistically significantly higher ($p < 0.001$) than with chemotherapy without Glutoxim.

Breast cancer combined therapy. Introduction to breast cancer combined therapy of pharmacological drugs with antioxidant and antihypoxant properties (for example, Mexidol), as well as precursors of glutathione synthesis — acetylcysteine and preparations of oxidized glutathione — glutoxim is recommended to prevent cytotoxic side effects [3].

Liver cancer chemotherapy. It is recommended to apply the glutathione synthesis drug precursor (acetylcysteine), the oxidized glutathione drug (glutoxim), and antioxidant (mexidol) for the pharmacological correction of the liver tissue cytotoxic damage at the repeated administration of cyclophosphate [6].

Combined therapy of benign and malignant endometrial hyperplastic processes. It is recommended to apply thiol compounds (methionine, glutoxim) in the complex therapy of patients with benign hyperplasia and endometrial cancer to reduce the prooxidant cytotoxic effects of free radical reactions and stabilize the glutathione redox-system [11].

Prevention of postoperative complications after radical mastectomy. The use of glutoxim in the complex scheme of postoperative period management of the patients after radical mastectomy for the prevention of long-term lymphorrhea and infectious complications demonstrated higher efficacy than the standard treatment method, as evidenced by a reduction in terms of lymphorrhea in 2.7 times; normalization of destructive-inflammatory reactions in the early postoperative period; reduction of postoperative complications risk for 22.9 %; opportunity to start in due time adjuvant polychemotherapy; reduction of hospital days in 2 times [9].

Lung cancer combined therapy. The long-term glutoxim application mode has been developed. Hematopoiesis correction and improvement of therapy effectiveness for patients with non-small cell lung cancer, receiving chemotherapy according to the standard scheme of etoposide + cisplatin, is realized with prolonged sequential parenteral administration of Glutoxim in single doses of 60 mg, 90 mg, 60 mg and 30 mg, starting 4 days before the first chemotherapy course and then throughout the whole treatment [2].

According to the principle of treatment continuity [8], it is known the scheme of tumor growth inhibition at generalized tumor process (1% 1 ml of glutoxim every other day for term of life)

Literature

1. Антушевич А. А. Профилактика и лечение осложнений лучевой терапии рака орфарингеальной области (клинико-экспериментальное исследование): диссертация ... канд. мед. наук: 14.00.19 / Антушевич Анна Александровна; [Военно-медицинская академии]. – Санкт-Петербург, 2008. – 121 с.
2. Ведерникова Н. В. Влияние дикарбамина и глутоксима на гематологическую токсичность противоопухолевой химиотерапии: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.14 / Ведерникова Наталия Вадимовна; [Российский онкологический научный центр РАМН]. – Москва, 2009. – 135 с.
3. Кашуро В. А. Патогенетическое и диагностическое значение системы глутатиона в оценке цитотоксического действия противоопухолевых препаратов: диссертация ... д-ра мед. наук: 14.00.46 / Кашуро Вадим Анатольевич; [Военно-медицинская академия]. – Санкт-Петербург, 2009. – 347 с.
4. Компендиум 2014 – лекарственные препараты / под. ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторов. – К.: Морион, 2014. — 1664 с.
5. Манихас Г.М. Применение препарата глутоксим у больных раком желудка, получающих платиносодержащую химиотерапию / Г.М. Манихас, Н.В. Жукова // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2012. – Т. 1(1). – С. 44-46.
6. Минаева Л. В. Экспериментальная оценка роли изменений системы глутатиона в реализации побочных цитотоксических эффектов повторного введения циклофосфана: диссертация ... канд. мед. наук: 14.00.20 / Минаева Любовь Валерьевна; [Военно-медицинская академия]. – Санкт-Петербург, 2007. – 168 с.
7. Применение препарата глутоксима при сочетанной лучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки / Г. М. Манихас [и др.] // Рос. онколог. журнал. – 2008. – № 1. – С. 23-28.
8. Принципы решения медицинских проблем / К. С. Терновой, Л. Г. Розенфельд, Н. К. Терновой, Н. Н. Колотилов. – К.: Наук. думка, 1990. – 220 с.
9. Ткачук О. А. Коррекция воспалительного процесса методом профилактики длительной лимфорреи и инфекционных осложнений после радикальной мастэктомии: диссертация ... канд. мед. наук: 14.03.03 / Ткачук Ольга Анатольевна; [Научный центр клинической и экспериментальной медицины Сибирского отделения РАМН]. – Новосибирск, 2011. – 176 с.
10. Шемеровский А. К. Роль глутоксима в химиотерапевтическом и хирургическом лечении рака молочной железы: диссертация ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Шемеровский Александр Константинович; [Российский научный центр радиологии и хирургических технологий]. – Санкт-Петербург, 2013. – 134 с.
11. Штода А. А. Состояние реакций перекисного окисления липидов и глутатионовой редокс-системы при доброкачественных и злокачественных гиперпластических процессах эндометрия: диссертация ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Штода Александр Анатольевич; [Научный центр клинической и экспериментальной медицины]. – Новосибирск, 2005. - 126 с.

RADIOLOGICAL PHARMACOLOGY: GLUTOXIM

*N.N. Kolotilov, A. Alekseyenko,
I.V. Andrushchenko, S. Anton,
E.V. Khomyak*

Glutoxim ($C_{20}H_{32}O_{16}N_6S_2$, bis-(gamma-L-glutamyl)-L-cysteinyl-bis-glycine disodium salt) is a natural metabolite, a low-molecular regulatory peptide with hemo-immunomodulatory properties, a representative of thiopoyetins, a structural analogue of glutathione – an antioxidant that protects the cell from toxic free radicals and generally determines the redox characteristics of the intracellular environment. This is the only registered drug, the pharmacological activity of which is mediated by the ability to restore the situation specific level of production of defensins.

Glutoxim has immunocorrective, hemostimulating, toxico-modifying, cytoprotective activities, increases the cells' resistance and the organism resistance as a whole, increases the che-

motherapy efficiency relatively to intracellular infections, eliminates the manifestations of non-specific chronic disease syndrome.

Glutoxim is a drug that maintains and improves the efficiency of combined antitumor therapy, including chemo- and radiotherapy, for leukopoiesis suppression, immunodeficiency reduction; tumor cells sensitivity to therapy increase; post-operative purulent complications prevention and treatment.

Глутоксим – лекарственное средство сопровождения и повышение эффективности комбинированной противоопухолевой терапии, включающей химио- и лучевую терапию для уменьшения угнетения лейкопоза, иммунодефицита; повышение чувствительности опухолевых клеток к терапии; профилактика и лечение послеоперационных гнойных осложнений.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ РАДІОЛОГІЧНОГО ФАРМАКОЛОГІЇ: ГЛУТОКСІМ

*М.М. Колотилов, А. Alekseyenko,
І.В. Андрущенко, S. Anton,
О.В. Хомяк*

Глутоксим ($C_{20}H_{32}O_{16}N_6S_2$, бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин динатрієва сіль) – природний метаболіт, низькомолекулярний регуляторний пептид, представник тіопоетинів, структурний аналог глутатіону – антиоксиданту, який захищає клітину від токсичних вільних радикалів і в цілому визначає окислювально-відновні характеристики внутрішньоклітинного середовища. Єдиний препарат, фармакологічна активність якого опосередкована здатністю відновлювати ситуаційно обумовлений рівень утворення діфенсінів.

Глутоксим володіє іммунокорегуючою, гемостимулюючою, токсикомодифікуючою, цитопротекторною активностями, підвищує резистентність клітин та організму в цілому, збільшує ефективність хіміотерапії щодо внутрішньоклітинних інфекцій, усуває прояви неспецифічного синдрому хронічних захворювань.

Глутоксим – лікарський засіб супроводу і підвищення ефективності комбінованої протипухлинної терапії, що включає хіміо- та променевою терапію для зменшення гноблення лейкопоезу, імунодефіциту; підвищення чутливості пухлинних клітин до терапії; профілактику і лікування післяопераційних гнойних ускладнень.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА РАДИОЛОГИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ: ГЛУТОКСИМ

*Н.Н. Колотилов, А. Alekseyenko,
И.В. Андрущенко, S. Anton,
Е.В. Хомяк*

Глутоксим ($C_{20}H_{32}O_{16}N_6S_2$, бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин динатрієва сіль) — естественный метаболит, низкомолекулярный регуляторный пептид, представитель тиопоэтинов, структурный аналог глутатиона – антиоксиданта, который защищает клетку от токсичных свободных радикалов и в целом определяет окислительно-восстановительные характеристики внутриклеточной среды. Единственный препарат, фармакологическая активность которого опосредована способностью восстанавливать ситуационно обусловленный уровень образования дифенсина.

Глутоксим обладает иммунокоррегирующей, гемостимулирующей, токсикомодифицирующей, цитопротекторной активностями, повышает резистентность клеток и организма в целом, увеличивает эффективность химиотерапии в отношении внутриклеточных инфекций, устраняет проявления неспецифического синдрома хронических заболеваний.

Глутоксим – лекарственное средство сопровождения и повышение эффективности комбинированной противоопухолевой терапии, включающей химио- и лучевую терапию для уменьшения угнетения лейкопоза, иммунодефицита; повышение чувствительности опухолевых клеток к терапии; профилактика и лечение послеоперационных гнойных осложнений.

Поліп товстого кишечника у дитини: випадок з практики

Б.А. Тарасюк¹, О.П. Джам²,
А.Ю. Палкін², І.С. Лук'янова²,
Ю.П. Терницька¹, А.О. Степанов²,
В.В. Солодущенко¹

ДУ «Інститут ядерної медицини
та променевої діагностики
НАМН України»¹, Київ
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової
НАМН України»², Київ

Відомо, що колоректальні поліпи (МКБ-10 Поліпоз кишечника: D12 Добраякісне новоутворення ободової кишки, прямої кишки, заднього проходу [ануса] і анального каналу) є найбільш поширеним типом поліпів шлунково-кишкового тракту у дітей, на які припадає до 90 % всіх випадків [2] і які проявляються рецидивуючими болями в животі, діареєю, а також ректальними кровотечами [4]. Хлопчики дещо більш схильні до цієї патології, ніж дівчатка. Зазвичай хворіють діти у віці від 3 до 6 років – 80 % всіх випадків.

Найбільш характерна клінічна ознака поліпа – виділення крові з анального отвору у вигляді прожилок, окремих крапель або більш масивної кровотечі під час або після акту дефекації – зумовлена пошкодженням поверхні поліпа каловими масами. Виділення крові частіше відбувається при локалізації поліпів у прямій, а не в сигмовидній кишці, де калові маси сформовані ще не повністю. У деяких випадках дитина скаржиться на болі під час дефекації, оскільки ніжка поліпа натягується при його переміщенні з каловими масами.

Саме колоноскопія є і залишається на сьогоднішній день загально прийнятим стандартом діагностики та лікування колоректальних поліпів. Рентгенівське цифрове ректальне дослідження і повітряно-контрастна барієва клізма зазвичай використовуються для підтвердження діагнозу до колоноскопії, але їх діагностична ефективність є відносно низькою [3]. Ультразвукові прилади, які оснащені високочастотними датчиками (від 10 МГц) дозволяють проводити ретельне обстеження кишечника як без підготовки пацієнта, так і з підготовкою (контрастування кишечника через клізму рідиною). Можливості ультразвукової діагностики у діагностуванні поліпа

товстої кишки демонструє наступне спостереження.

Хлопчик Я. віком 8 років поступив до відділення дитячої гастроентерології 03.10.18. зі скаргами на періодичний нападаподібний біль в животі спастичного характеру, метеоризм, нерегулярний стул. При появі позиву на дефекацію відходила незначна кількість рідкого калу з домішками крові та слизу у випорожненнях. Впродовж 2 діб були однократні блювоти, метеоризм та рідкі випорожнення з прожилками крові. Зі слів матері перші симптоми відмічались впродовж останніх півроку з березня 2018 р. (часті випорожнення, біль в животі, прожилки крові в калі). У стаціонарі стан дитини погіршився. Консультація дитячого хірурга – виявлено ознаки часткової кишкової непрохідності. Для подальшого обстеження і визначення тактики лікування хворий переведений у відділення дитячої хірургії.

З анамнезу відомо, що дитина від I вагітності, I пологів. Маса при народженні – 3900 г. Годування грудним молоком – до 2 років. Прикорм – з 6 місяців. Дитячі інфекції – вітряна віспа. У 3 роки – харчова алергія на виноград. У 4 роки – видалення аксиллярного лімфатичного вузла.

При обстеженні загальний та біохімічний аналіз крові без патологічних змін.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Печінка в розмірах не збільшена. Край печінки гострий, структура без особливостей. Жовчний міхур розташований у типовому місці, продовгуватої форми, стінка його не ущільнена, вміст анехогенний, конкременти на момент огляду не визначаються. Підшлункова залоза візуалізується повністю, в розмірах не збільшена, структурно не змінена. Селезінка не збільшена, структура без особливостей. Нирки розміщені типово, в

розмірах не збільшені, структура не змінена. У лівій здухвинній ділянці, в області низхідного відділу товстого кишечника визначається округлої форми ізоехогенне утворення «губчастої» структури, з чітким контуром, діаметром 23 мм, зі зниженою васкуляризацією по центру, яке майже повністю перекриває просвіт кишки (рис. 1). Зареєстровано симптом «мішені» вище утворення довжиною 30 мм, діаметром 22 мм. (рис. 2). Вільна рідина у черевній порожнині не визначалася.

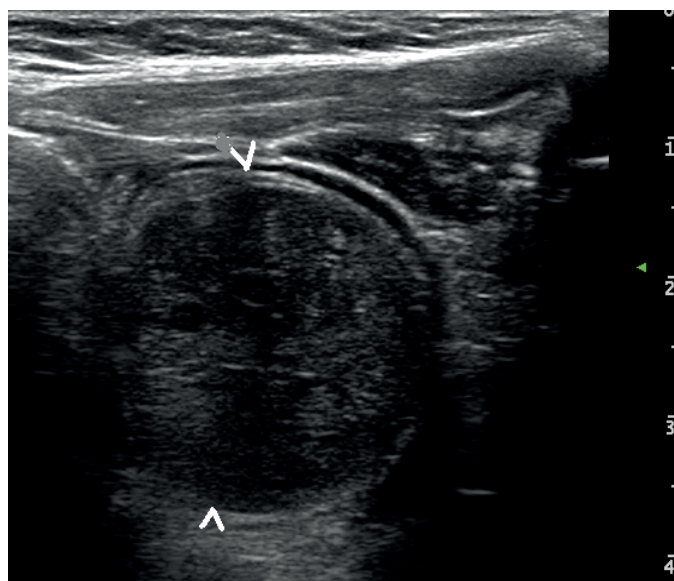


Рис. 1. Ехограма утворення у низхідному відділі товстого кишечника (позначено відкритими стрілками).

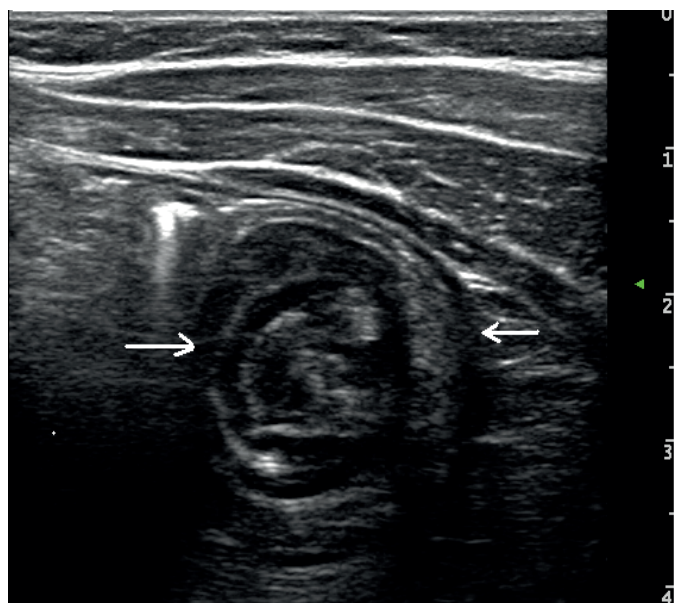


Рис. 2. Ехограма утворення у низхідному відділі товстого кишечника – симптом «мішені» (позначено стрілками).

Висновок: утворення товстого кишечника (поліп?), ознаки кишкової непрохідності.

Колоноскопія. Тонус анальних сфінктерів нормальний. Гемороїдальних вузлів не діагностовано. Колоноскоп введено на 75 см, подальше введення не проводилось через обтурацію просвіту кишечника утворенням в просвіті кишки (поліп) багряного кольору (рис. 3). Сигмоподібна кишка гіпермобільна, відмічається виражений набряк слизової з ерозуванням біля утворення.

Перистальтична активність стінок кишечника підвищена.

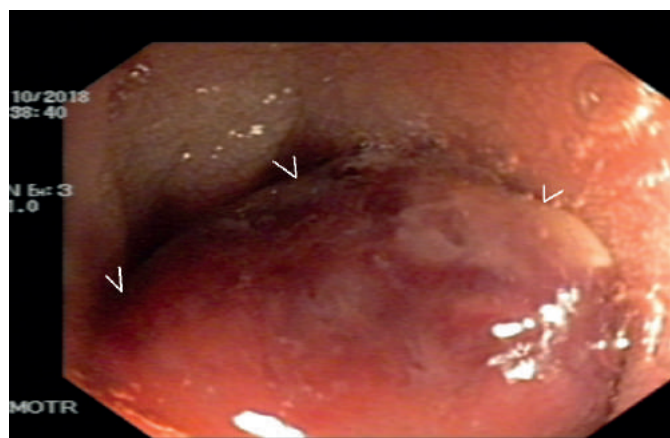


Рис. 3. Колоноскопія. Поліп з елементами набряку та гіперемії, перекриває просвіт кишки.

Висновок: Поліп сигмовидної кишки.

Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини. Висновок: пухлиноподібне утворення (поліп) лівих відділів товстої кишки (рис. 4.).

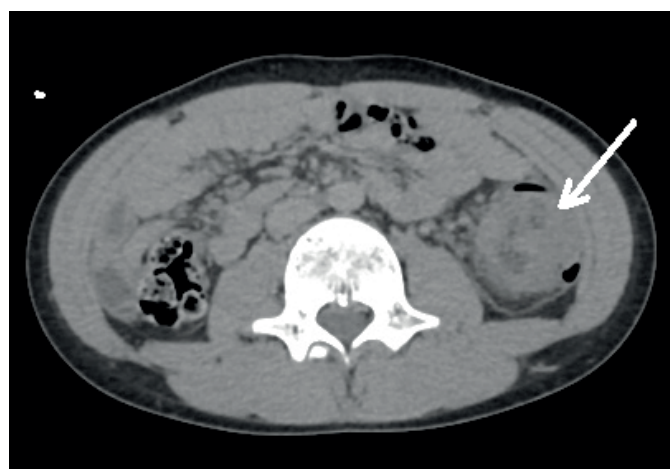


Рис. 4. КТ черевної порожнини. Стрілкою об означене пухлиноподібне утворення лівих відділів товстої кишки.

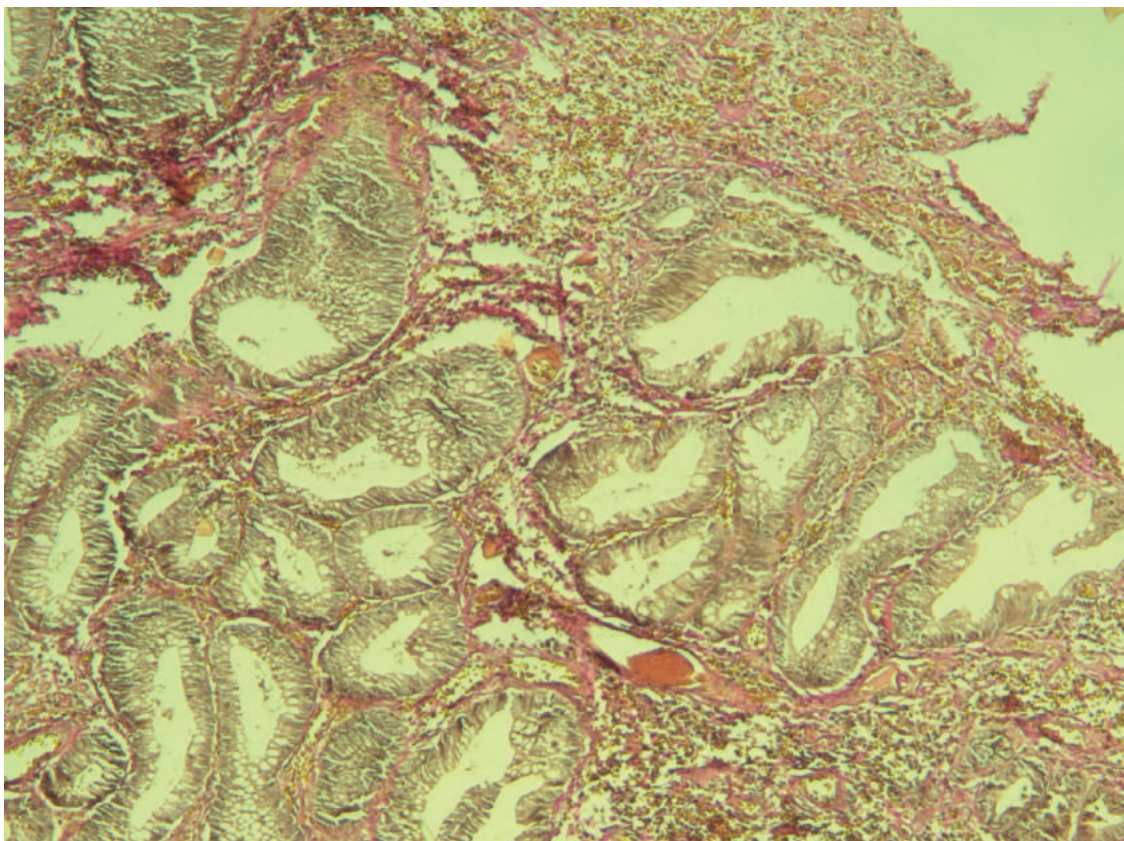


Рис. 5. Залозистий поліп товстої кишки. Хаотично розташовані залозисті структури зі звивистою конфігурацією серед фібротизованої стромы з безліччю тонкостінних судин (забарвлення по Ван-Гизон, збільшення 10x5).

Інвагінат до 6 см. Збільшені лімфатичні вузли брижі кишечника.

Хірургічне лікування. Особливості операції: Товста кишка розміщена анатомічно. Сигмоподібна кишка у верхній третині і частина низхідної кишки (місце переходу у сигмоподібну кишку) набряклі, стінка потовщена, вишнево-синюшнього кольору. Брижа в даній ділянці також набрякла (місце рецидивуючої інвагінації, яка розправлена – після тракції кишки). Лімфатичні вузли в даній ділянці до 1 см. Вираженої лімфоаденопатії не виявлено. Також, в цій ділянці визначаються 3 змінні підвіски товстої кишки, що входили до інвагінату, набряклі, синюшного кольору. В просвіті кишки пальпується пухлина округлої форми (діаметром до 2-3 см), рухлива. Проведено розсічення товстої кишки над утворенням. Виявлено, що це пухлиноподібне утворення має округлу форму, синюшно-фіолетового кольору на ніжці до 1 см, яка відходить від брижевого краю (останній з вираженим набряком). Зважаючи на зміни товстої кишки у наслідок рецидивуючої інвагінації,

зміни підвісок і брижі та наявність пухлиноподібного утворення в кишці зі значним набряком в місці його утворення, проведено сегментарну резекцію даної ділянки з формуванням анастомозу кінець до кінця. Також проведено резекцію 14 см ободової кишки. Сформовано первинний анастомоз кінець до кінця між низхідним та сигмовидним відділами товстої кишки.

Перебіг післяопераційного періоду. Без ускладнень. Пасаж по шлунково-кишковому тракту відновлено. Стул м'якої консистенції, сформований, без крові, 1 раз на день.

Патогістологічне дослідження: залозистий поліп товстої кишки (рис. 5). **Клінічний діагноз:** поліп товстої кишки; перекрут підвісок сигмоподібної кишки; рецидивуюча інвагінація лівих відділів ободової кишки. Реактивний перитоніт. Вторинний лівобічний коліт.

У задовільному стані хлопчик був виписаний додому для подальшого амбулаторного лікування.

У цьому клінічному випадку можна констатувати, що проведення ультразвукового

дослідження як скрінінгового, на першому етапі обстеження, дало можливість зорієнтуватися відносно причини захворювання та його ускладнення. Беручи до уваги, що диференціальна діагностика проводилася з лімфомою та аденокарциномою кишечника, було обрано подальший алгоритм променево-візуального обстеження [1], який на доопераційному та операційному етапі дозволив виключити злоякісний характер утворення, що було підтверджено даними гістологічного дослідження.

Література

1. Рубанский М. А. Злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта у детей. Клиника, диагностика, лечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 (онкология). – М., 2006. – 22 с.
2. Pillai R. B. Colonic polyps in children: frequently multiple and recurrent / R. B. Pillai, V. Tolia // Clin. Pediatr. – 1998. – N 37. – P.253-257.
3. Rosman A. S. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy / A. S. Rosman, M. A. Korsten // Am. J. Med. – 2007. – N 120. – P. 203-210.
4. Wei C. Colorectal polyps in children: a retrospective study of clinical features and the value of ultrasonography in their diagnosis / C. Wei, W. Dayong, Liqun // J Pediatr. Surg. – 2012. – N 47. – P.1853-1858.

ПОЛІП ТОВСТОГО КИШЕЧНИКА У ДИТИНИ. ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

*Б.А. Тарасюк, О.П. Джам, А.Ю. Палкін,
І.С. Лук'янова, Ю.П. Терницька,
А.О. Степанов, В.В. Солодущенко*

Хлопчик 8 років поступив в клініку зі скаргами на болі в животі і наявність про-

жилок крові в калі. На підставі комплексного обстеження (ультразвукова діагностика, колоноскопія, комп'ютерна томографія) був встановлений діагноз поліпа кишечника. Пациент прооперований. На підставі патогістологічного дослідження встановлено діагноз залозистого поліпа.

ПОЛИП ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА У РЕБЕНКА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*Б.А. Тарасюк, О.П. Джам,
А.Ю. Палкін,
И.С. Лук'янова, Ю.П. Терницька,
А.А. Степанов, В.В. Солодущенко*

Мальчик 8 лет поступил в клинику с жалобами на боли в животе и наличие прожилок крови в кале. На основании комплексного обследования (ультразвуковая диагностика, колоноскопия, компьютерная томография) был установлен диагноз полипа кишечника. Пациент прооперирован. На основании патогистологического исследования установлен диагноз железистого полипа.

THE COLON POLYP IN A CHILD. CASE REPORT

*B.A. Tarasyuk, O.P. Jam,
A.Yu. Palkin, I.S. Lukyanova,
Yu.P. Ternitskaya,
A.A. Stepanov, V.V. Solodushchenko*

A boy of 8 years went to the hospital with complaints of abdominal pain and the presence of blood streaks in feces. Based on a comprehensive examination (ultrasound, colonoscopy, computed tomography), an intestinal polyp was diagnosed. The patient was operated. On the basis of histopathological examination of glandular polyp was established.

Ф.И. КУЛИКОВА – ЮБИЛЕЙ

Поздравляем с юбилеем заведующую Днепропетровским областным Центром радиационной безопасности и медицинской радиологии, доктора медицинских наук, профессора, президента Днепропетровского филиала Всеукраинской ассоциации рентгенологов Фаину Иосифовну Куликову!

Фаина Иосифовна Куликова (Полонская) родилась 19 ноября 1958 года в г. Днепропетровске. В 1981 г. с отличием окончила Днепропетровский медицинский институт, прошла интернатуру по рентгенологии в Днепропетровской областной клинической больнице им. И.И. Мечникова и была принята в только созданное областное рентгенорадиологическое отделение. И это стало ее судьбой.

Уже в 1987 г., предложив и внедрив в Днепропетровской области усовершенствованную методику обработки рентген- и флюоропленки, она стала лауреатом премии Украинского Республиканского научного общества рентгенологов и радиологов.

В 1996 г. под руководством профессора Л.Г. Розенфельда защитила кандидатскую диссертацию «Диагностические возможности некоторых интраскопических методов исследования при опухолях верхних дыхательных путей», а в 2003 г. – докторскую диссертацию «Лучевая диагностика заболеваний и патологических процессов спинного мозга, позвоночного столба и периферической нервной системы».

В 1998 г. Ф.И. Куликова возглавила областное рентгено-радиологическое отделение, на базе которого в 2011 г. ее стараниями был создан Днепропетровский областной Центр радиационной безопасности и медицинской радиологии.

С 2009 г. Ф.И. Куликова являлась внештатным специалистом (в настоящее время – экспертом) по рентгенологии департамента здравоохранения Днепропетровской области, координатором группы специальностей радиологического профиля, членом Лицензионной комиссии Центральной инспекции ядерной и радиационной безопасности.

В 2004-2007 гг. Ф.И. Куликова работала ведущим научным сотрудником Украинского



НИИ медико-социальных проблем инвалидности. С 2007 г. заведует курсом медицинской радиологии в Днепровском институте традиционной и нетрадиционной медицины, многие годы преподает в Днепропетровской медицинской академии на курсах повышения квалификации специалистов по лучевой диагностике. Под ее руководством в 2011 году защищена кандидатская диссертация заведующей рентгенотделением УНИИ МСПИ Л.В. Мирончук.

Профессор Ф.И. Куликова является автором более 120 печатных работ, 4 патентов, 5 учебно-методических пособий и республиканских методических рекомендаций. Она проводит огромную работу по организации системы радиационной безопасности – читает лекции, проводит конференции и семинары в городах и районах не только Днепропетровской области, но и по всей Украине.

Творчество юбиляра за последние годы

Куликова Ф.И. Особенности эозинофильного поражения легких / Ф. И. Куликова, Н. М. Видишева // Радіологічний вісник. – 2015. – № 1-2. – С. 46-48.

Кулікова Ф.Й. Діагностична програма при плануванні реконструктивних операцій у пацієнтів з бойовою травмою. Роль і значущість/ Ф. Й. Кулікова, Н. О. Чередничен-

ко, К.С. Слесаренко // – Радіологічний вісник. – 2015. – № 1-2. – С. 95 - 96.

Кулікова Ф. Й. Досвід оцінки скорочувальної функції матки за допомогою ультразвукової діагностики у здорових жінок та жінок з лейоміомою / Ф. Й. Кулікова, М. В. Медведєв, О. О. Алексенко // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2016. – № 4. – С. 47-52.

Чередниченко Н. О. Особенности визуализации перфорантных сосудов на этапе предоперационного планирования перфорантных локутов методом компьютерной томографии с ангиографией / Н. О. Чередниченко, П. О. Бадюл, С. В. Слесаренко, Ф. И. Куликова // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2017. – № 1. – С. 26-28.

Чередниченко Н. А. Идентификация ангиоархитектоники кожи и мягких тканей у больных при планировании пластических операций на нижних конечностях / Н. А. Чередниченко, П. А. Бадюл, С. В. Слесаренко, Ф. И. Куликова // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2017. – № 2. – С. 49-59.

Куликова Ф. И. Мультидетекторная компьютерная томография (МДКТ) в диагностике колоректального рака / Ф. И. Куликова, Е. А. Абрамова // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2017. – № 2. – С. 29-32.

Чередниченко Н. А. Лазерная доплеровская флоуметрия при планировании реконструктивных операций на нижних конечностях / Н. А. Чередниченко, П. А. Бадюл, С. В. Слесаренко, Ф. И. Куликова // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2017. – № 3. – С. 74-79.

Куликова Ф. И. Контроль радиационной безопасности в учреждениях здравоохранения / Ф. И. Куликова, В. И. Уманов // Радіологічний вісник. – 2017. – № 1-2. – С. 77.

Чередниченко Ю. В. Ценность динамического контроля изменений гемоперфузии головного мозга с использованием компьютерно-томографической перфузиографии в эндоваскулярном лечении больных с множественными окклюзионно-стенотическими пораже-

ниями магистральных артерий головы / Ю. В. Чередниченко, Н. А. Чередниченко, А. Ю. Мирошниченко, Н. А. Зорин, Л. А. Дзяк, Ф. Й. Куликова // Радіологічний вісник. – 2017. – № 1-2. – С. 107-108.

Чередниченко Н. О. Спосіб прогнозування приживлення пересаженого клаптя при реконструктивних операціях на м'яких тканинах нижніх кінцівок / Н. О. Чередниченко, П. О. Бадюл, С. В. Слесаренко, Ф. Й. Кулікова // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – № 1. – С. 37-40.

Abdullaev R.Y. Ultrasonic tissue Characterization of damage of lower extremities in gunshot wounds / R.Y. Abdullaev, E.I. Grechanyk, F.I. Kulikova [et al.] // 2018 EC Orthopaedics. – 2018. – Vol. 9, Issue 8. – P. 610-618.

Abdullaev R.Y. Ultrasonography in diagnosis of gunshot injuries of the neurovascular bundle of the extremities / R.Y. Abdullaev, E.I. Grechanyk, F.I. Kulikova [et al.] // 2018 EC Neurology. – 2018. – Vol. 10, Issue 11. – P. 912-921.

Наyman L. А. Гліоми головного мозку: МРТ візуалізація (огляд і портфоліо) / L. А. Наyman, Ф.И. Куликова, Г. Ю. Похилевич // Лучевая диагностика и лучевая терапия. – 2018. – №3. – С.77-84.

Фаина Иосифовна Куликова – очень приветливая, всегда улыбающаяся женщина, любимую фразу которой знают коллеги – без преувеличения! – по всей Украине: «Жизнь прекрасна! И вся впереди!»

Пожелаем ей удачи и здоровья!

Коллективы Днепропетровского института традиционной и нетрадиционной медицины, ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины», ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», КУ «Днепропетровская областная больница им. И.И. Мечникова» Редколлегия журнала «Лучевая диагностика, лучевая терапия»

Лицензионный договор на право использования научного произведения в журнале “Лучевая диагностика, лучевая терапия”

г.Киев

“ ___ ” _____ 20 ____ г.

Главный редактор журнала Дыкан Ирина Николаевна, действующий по поручению Издателя (Учредителя) Журнала, именуемого в дальнейшем “Издатель”, с одной стороны, и Автор (Соавторы) _____,

(Ф.И.О. всех соавторов)

именуемый(е) в дальнейшем по отдельности или совместно “Автор (Соавторы)”, с другой стороны, заключили настоящий договор о нижеследующем.

1. Предмет договора:

1.1. Автор предоставляет Издателю на безвозмездной основе на срок действия авторского права, предусмотренного действующим законодательством Украины, исключительную лицензию на использование созданного Автором (Соавторами) научного произведения (далее – Статья) _____

(название статьи)

опубликованного в журнале “Лучевая диагностика, лучевая терапия”, (далее – Журнал), в пределах, определяемых настоящим Договором, без сохранения за Автором (Соавторами) права выдачи аналогичных лицензий на эту Статью другим лицам.

1.2. Права, переданные по настоящему Договору, включают:

1.2.1. Воспроизведение Статьи или ее отдельной части в любой материальной форме, в том числе на бумажном и электронном носителях, в виде отдельного произведения, в составе Журнала(ов) и (или) в базах данных Издателя и (или) иных лиц по усмотрению Издателя;

1.2.2. Распространение Статьи или ее отдельной части на любом носителе в виде отдельного произведения, в составе Журнала(ов) и (или) в базах данных Издателя или иных лиц по усмотрению Издателя и (или) Учредителя Журнала;

1.2.3. Доведение Статьи или ее отдельной части до всеобщего сведения с возможностью для любого лица получить доступ к Статье из любого места и в любое время по собственному выбору (в том числе через Интернет);

1.2.4. Публичный показ экземпляров Статьи или ее отдельной части на сайте Издателя и на сайте журнала;

1.2.5. Переработку, в том числе перевод Статьи (в том числе на английский язык), и использование переработанной (переведенной) Статьи вышеуказанными способами;

1.2.6. Сублицензирование (предоставление прав использования Статьи и ее отдельных частей, полученных по настоящему Договору, третьим лицам).

1.2.7. Использование метаданных (название, имя автора (правообладателя), аннотации, библиографические материалы и пр.) Произведений путем распространения и доведения до всеобщего сведения, обработки и систематизации, а также включения в различные наукометрические системы, базы данных и электронные библиотеки.

1.2.8. Передачу на договорных условиях частично или полностью полученных по настоящему договору прав третьим лицам без выплаты Автору (Соавторам) вознаграждения.

1.3. Территория, на которой действуют права, указанные в п.п. 1.1 и 1.2 настоящего Договора, охватывает территорию всех государств, где авторские права охраняются международными договорами Украины или по другим основаниям.

1.4. Стороны договорились распространить действия настоящего Договора на ранее возникшие отношения, начиная с момента направления Статьи в Журнал.

2. Права и обязанности Автора (Соавторов):

2.1. Автор (Соавторы) обязуется:

2.1.1. Не публиковать Статью в других печатных и (или) электронных изданиях и не распространять ее без согласия Издателя.

2.1.2. Использовать электронную копию Статьи, подготовленную Издателем и переданную Автору (Соавторам), исключительно в соответствии с условиями настоящего Договора.

3.2. Автор (Соавторы) вправе:

3.2.1. Пользоваться печатными или электронными препринтами рукописи Статьи. Такие препринты могут быть размещены в виде электронных файлов на веб-сайте Автора (Соавторов) или на защищенном внешнем веб-сайте работодателя Автора (Соавторов) Статьи, но не для систематического внешнего распространения другим лицам. При этом Автор (Соавторы) должен(ны) включить в препринт следующее предупреждение: “Это препринт Статьи, принятой для опубликования в (название Журнала, ©, авторское право (год), владелец авторского права, указанный в Журнале)”.

3.2.2. Безвозмездно копировать или передавать коллегам копию напечатанной Статьи целиком или частично для их личного или профессионального использования, для проведения академических или научных исследований или для информационных целей.

3.2.3. Использовать отдельные материалы из опубликованной Статьи в написанной Автором (Соавторами) книге.

3.2.4. Включать материалы Статьи в учебные сборники для использования в аудитории, безвозмездно распространять материалы Автора (Соавторов) среди студентов, сохранять материалы как часть курса обучения в электронном формате на локальном сервере для доступа студентам, а также использовать во внутренних обучающих программах в учреждении работодателя, но не для систематического распространения или свободного доступа.

3.2.5 Автор (Соавторы) также предоставляет Издателю право хранения и обработки следующих своих персональных данных без ограничения по сроку:

- фамилия, имя, отчество;
- сведения о месте работы и занимаемой должности;
- контактные данные (телефоны, электронная почта, международные идентификаторы).

Персональные данные предоставляются для их хранения и обработки в различных базах данных и информационных системах, включения их в аналитические и статистические отчетности, создания обоснованных взаимосвязей объектов произведений науки, литературы и искусства с персональными данными и т.п.

Издатель имеет право передать указанные данные для обработки и хранения третьим лицам при условии уведомления о таком факте с предоставлением сведений о третьем лице (наименование и адрес) Автору (Соавторам).

Отзыв согласия на хранение и обработку персональных данных производится Автором (Соавторами) путем направления соответствующего письменного уведомления Издателя.

4. Издатель обязуется:

4.1. Обеспечить научное, литературное и художественно-техническое редактирование Статьи, изготовление и (или) обработку иллюстративного материала, изготовление бумажного и электронного оригинал-макета, воспроизведение, распространение Статьи в бумажной и (или)

электронной форме в соответствии с условиями настоящего Договора и графиком выхода Журнала в свет, а также продвижение статьи в наукометрические системы, базы данных и электронные библиотеки.

5. Издатель имеет право:

5.1. При любом использовании Автором (Соавторами) (и/или иными лицами) Статьи (в том числе любой ее отдельной части) требовать от указанных лиц указания (ссылки) на Журнал, на Издателя или иного правообладателя Журнала с указанием Автора (Соавторов) или иных обладателей авторских прав, названия Статьи, тома, номера Журнала и года опубликования, указанных в Журнале.

5.2. Устанавливать правила (условия) приема и опубликования материалов в Журнале.

5.3. Использовать Статью по своему усмотрению любыми способами в пределах прав, полученных по настоящему Договору.

6. Другие условия Договора:

6.1. В соответствии со ст. 1269 ГК Украины Автор (соавторы) имеют право отказаться от ранее принятого решения обнародования (воспроизведения) Статьи (право на отзыв) при условии возмещения Издателю причиненных таким решением убытков. Если Статья опубликована, Автор (Соавторы) также обязаны публично оповестить о ее отзыве. При этом Автор (Соавторы) вправе изъять из обращения ранее выпущенные экземпляры Статьи, Журнала, возместив Издателю и третьим лицам (подписчикам) причиненные убытки.

6.2. В случае предъявления Издателю третьими лицами требований (претензий, исков), связанных с нарушением исключительных авторских и/или иных прав на интеллектуальную собственность при использовании Статьи Издателем Автор (Соавторы) обязуется:

6.2.1. Немедленно после получения уведомления Издателя принять меры к урегулированию споров с третьими лицами, при необходимости вступить в судебный процесс на стороне Издателя и предпринять все зависящие от него действия с целью исключения Издателя из числа ответчиков;

6.2.2. Возместить Издателю понесенные судебные расходы и убытки, выплаченные Издателем третьему лицу в связи с нарушением авторских и иных интеллектуальных прав.

6.3. Все иное, не урегулированное непосредственно настоящим Договором, подлежит урегулированию в соответствии с действующим законодательством Украины, правилами (условиями) приема и опубликования материалов в Журнале (Правилами для авторов).

7. Заключительные положения

7.1. Все споры и разногласия Сторон, вытекающие из условий настоящего Договора, подлежат урегулированию путем переговоров, а в случае их безрезультатности, указанные споры подлежат разрешению в суде в соответствии с действующим законодательством Украины.

7.2. Настоящий Договор вступает в силу с момента подписания обеими Сторонами настоящего Договора и Акта приема-передачи Произведения.

7.3. Настоящий Договор действует до полного выполнения Сторонами своих обязательств по нему.

7.4. Расторжение настоящего Договора возможно в любое время по обоюдному согласию Сторон, с обязательным подписанием Сторонами соответствующего соглашения об этом.

7.5. Расторжение настоящего Договора в одностороннем порядке возможно в случаях, предусмотренных действующим законодательством, либо по решению суда.

7.6. Любые изменения и дополнения к настоящему Договору вступают в силу только в том случае, если они составлены в письменной форме и подписаны обеими Сторонами настоящего Договора.

7.7. Во всем, что не предусмотрено настоящим Договором, Стороны руководствуются нормами действующего законодательства Украины.

7.8. Настоящий Договор составлен в двух экземплярах, имеющих одинаковое содержание и равную юридическую силу, по одному для каждой из Сторон.

8. Ответственность Сторон

8.1. Автор (Соавторы) и Издатель несут в соответствии с действующим законодательством Украины имущественную и иную юридическую ответственность за неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по настоящему Договору.

8.2. Сторона, ненадлежащим образом исполнившая или не исполнившая свои обязанности по настоящему Договору, обязана возместить убытки, причиненные другой Стороне, включая упущенную выгоду.

9. Конфиденциальность

9.1. Условия настоящего Договора и дополнительных соглашений к нему – конфиденциальны и не подлежат разглашению.

10. Реквизиты Сторон

Автор (Соавторы):

ФИО, дата рождения, паспорт, адрес
регистрации

Издатель:

Адрес юридический: _____

Банковские реквизиты:

Автор (Соавторы):

Издатель:

___/___/___